THES. AMSTERDAM. AU.

ONDERZOEKINGEN BIJ MILTLOOZE DIEREN.

L. PEL.

LANE
MEDICAL
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
LIBRARY

Gift of
Mr. William Wreden

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ONDERZOEKINGEN BIJ MILTLOOZE DIEREN.

ONDERZOEKINGEN BIJ MILTLOOZE DIEREN. -

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. C. WINKLER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP DONDERDAG 16 NOVEMBER 1911, DES NAMIDDAGS TEN 4 URE, DOOR LODEWIJK PEL, GEBOREN TE AMSTERDAM. - - - - -

AMSTERDAM. — J. H. DE BUSSY. — 1911.

STELLINGEN.

I.

Na de miltexstirpatie is bij den hond geen constante afwijking in de morphologische bloedsamenstelling aan te toonen.

II.

De roode bloedlichaampjes van miltlooze honden bezitten een verhoogd weerstandsvermogen ten opzichte van hypotonische keukenzoutoplossingen.

III.

Voor de vorming van antilichamen is de aanwezigheid van de milt niet noodzakelijk.

IV.

De behandeling der anaemia perniciosa met transfusies van menschenbloed verdient nog steeds aanbeveling.

V.

De oedemen, die soms bij lijders aan diabetes mellitus tijdens een haverkuuroptreden, worden veroorzaakt door het gelijktijdig toegediende bicarbonas natricus.

VI.

Bij den mensch kan bilirubinæmie voorkomen zonder bilirubinurie.

VII.

Voor de vroegdiagnose der febris typhoïdea heeft de cultuur van typhusbacillen uit het bloed de meeste beteekenis.

VIII.

Lymphoblasten en myeloblasten moeten streng gescheiden worden.

IX.

Voor het aantoonen van kooloxyd-hæmoglobine in het bloed van patiënten met lichtgasvergiftiging is de spectroscopische methode meestal ontoereikend.

X.

De behandeling van tuberculeuze aandoeningen van den oogbol met radiumbestraling is voorloopig niet aan te bevelen.

XI.

Voor de operatieve verwijdering van niersteenen verrichte men zoo mogelijk de pyelotomie.

XII.

Wegens placenta prævia kan de sectio cæsarea aangewezen zijn.

XIII.

Wanneer medicamenteuze en endolaryngeale behandeling bij larynxtuberculose geen genezing brengen, is een poging om door operatie van buitenaf de tuberculeuze haarden te verwijderen gerechtvaardigd, mits van de zijde der andere organen geen tegenaanwijzing bestaat.

XIV.

Terecht neemt SÉRÉGÉ aan, dat tusschen de beide leverkwabben een zekere mate van onafhankelijkheid bestaat.

AAN MIJNE OUDERS.

Bij het eindigen mijner academische studie breng ik U, Oud-hoogleeraren en Hoogleeraren der Medische en Natuurphilosophische faculteit, mijn welgemeenden dank voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Vooral U, Hooggeleerde RUITINGA, Hooggeachte Promotor, ben ik grooten dank verschuldigd voor den steun, mij bij het bewerken van dit proefschrift verleend, en niet minder voor het groote voorrecht, als assistent onder Uwe leiding werkzaam te mogen zijn.

INHOUD.

Blz.

EERSTE HOOFDSTUK.

Geschiedkundig overzicht over de miltexstirpatie en over de betrekkingen tusschen milt en pankreas, milt en glandula thyreoidea, milt en galkleurstofvorming en milt en ijzerstofwisseling 1

TWEEDE HOOFDSTUK.

Milt en bloedbereiding. Invloed van de miltexstirpatie op de bloedsamenstelling en op de bloedbereidende organen 13

GESCHIEDKUNDIG OVERZICHT 13

A. Histologisch onderzoek van de milt onder normale en pathologische omstandigheden 13

B. Vergelijkend onderzoek van bloed uit de arteria en vena lienalis 21

C I. Onderzoekingen bij miltlooze menschen 27

C II. Onderzoekingen bij miltlooze dieren 34

EIGEN ONDERZOEKINGEN 53

DERDE HOOFDSTUK.

Haemolysinenvorming na miltexstirpatie 99

Weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes tegenover haemolytisch serum na miltexstirpatie 105

Antihaemolytisch vermogen van het bloedserum na milt-exstirpatie 108

VIERDE HOOFDSTUK.

Weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes tegen de inwerking van hypotonische keukenzoutoplossingen na milt-exstirpatie 111

LITERATUUR 135

EERSTE HOOFDSTUK.

GESCHIEDKUNDIG OVERZICHT OVER DE MILTEXSTIRPATIE EN OVER DE BETREKKINGEN TUSSCHEN MILT EN PANKREAS, MILT EN GLANDULA THYREOIDEA, MILT EN GALKLEURSTOFVORMING EN MILT EN IJZERSTOFWISSELING.

GALENUS noemde de milt het „mysterii pleni organon [1])" en in 1909 schrijft TIGERSTEDT „die Milz muss daher immer noch als ein sehr rätselhaftes Organ bezeichnet werden". Vele eeuwen zijn tusschen deze uitspraken verloopen en toch is de grondgedachte vrijwel dezelfde. Maar lang was al met zekerheid bekend, dat in verschillende gevallen na wegneming van de milt zoowel menschen als dieren zonder duidelijke functiestoornissen waren blijven leven.

PLINIUS vermeldt reeds, dat honden zonder milt ongestoord voortleefden, welk feit later door anderen werd bevestigd. Volgens ADELMANN hielden VALLISNERIUS en LORENZ HEISTER (begin der 18de eeuw) honden, waarbij zij de milt hadden verwijderd, vijf jaar lang in 't leven. ASSOLANT geeft aan, dat van de door DUPUYTREN geopereerde honden ongeveer de helft de splenectomie goed doorstond, na 15—20 dagen genezen was en zich alleen door grootere vraatzucht van normale dieren onderscheidde.

---

[1]) Gecit. naar BROGSITTER.

De oudste bekende splenectomie bij den mensch wordt ons door FIORAVANTI aldus medegedeeld: „In de maand April (1549) werd ik (FIORAVANTI) geroepen bij een Griekin, de vrouw van een Griekschen centurio of krijgsoverste, die te Panormus woonde, dicht bij den tuin van het Marmus de Terra Nova. Zij heette MARUELLA en was 24 jaar oud. Bij haar was de milt verstopt (oppilatus) en groeide tot een dergelijke massa aan, dat het lichaam moeilijk een grootere zou kunnen bevatten. De vrouw werd door verschillende artsen bezocht en men had haar gezegd, dat, wanneer zij genezen wilde, de milt noodzakelijk uit het lichaam moest genomen worden. De overste kwam zelf bij mij en nam mij met zich mede om zijn vrouw te bezoeken; deze verlangde van mij de uitsnijding van de milt. Daartoe noodigde ik een grijsaard uit, ADRIAAN ZACCARELLI, uit het koninkrijk Napels uit de stad Palum, die zeer geoefend in de chirurgie was. Met dezen ging ik over tot de operatie. De grijsaard maakte een snede in den buik en meteen kwam de milt uit het lichaam naar buiten. Nadat wij ze van de vliezen gescheiden hadden, trokken wij ze in haar geheel naar buiten, en hechtten het lichaam weer dicht, terwijl wij slechts een kleine opening achterlieten, (spiraculo exiguo relicto) en ik behandelde ze dan verder met oleum hypericonis, wierookpoeder, mastix enz. Zoo werd ze in 24 dagen genezen".

Ruim 30 jaar later verwijderde VIARD [1]) met goed gevolg de door een buikwond naar buiten gekomen milt bij een patiënt van ROUSSET en BALLONIUS. Hierna vindt men gedurende ± 100 jaar niet veel meer vermeld, totdat in de laatste helft van de 17e eeuw weer enkele

[1]) Gecit. n. BROGSITTER.

gevallen van de verwijdering van het geheel of gedeeltelijk geprolabeerde orgaan bij buikwonden werden medegedeeld.

In 1711 opereerde FERRERIUS een vrouw voor een buikabsces; zij herstelde, maakte een zwangerschap en bevalling door en toen zij 5 jaar later stierf, vond men op de plaats van de milt alleen litteekenweefsel. Tusschen 1800 en 1855 werden 9 gevallen van verwijdering van de geprolabeerde milt beschreven, die alle genazen.

Niettegenstaande deze gunstige resultaten werd het goed recht der splenectomie nog niet algemeen erkend. Dit ervoer H. KÜCHLER, toen hij in 1855 een 36-jarigen malarialijder, bij wien hij de vergroote milt wegnam, na de operatie verloor door verbloeding uit een niet onderbonden tak der a. lienalis. Toen de „Verein Hessischer Aerzte" hare verontwaardiging hierover in een openbaar schrijven te kennen gaf, verdedigde KÜCHLER zich in een geschrift „Exstirpation eines Milztumors, Wissenschaftliche Beleuchtung der Frage über Exstirpation der Milz bei Menschen, ihre Ausführbarkeit sowie ihre Zulässigkeit (Darmstadt 1855)", dat hij ter beoordeeling aan de medische fakulteit te Dorpat zond. ADELMANN, aangewezen om hierover verslag uit te brengen, schaarde zich aan de zijde van KÜCHLER: „Ich bin überzeugt, dass jeder Chirurg, der sich des Ernstes unserer Wissenschaft bewusst ist, dem Dr. KÜCHLER Dank wissen wird, unverzagt zur Splenotomie geschritten zu sein".

Hierop antwoordde SIMON, de woordvoerder der Hessische medici met een artikel, waarin hij tot de conclusie kwam, dat „die Entfernung der kranken Milz unter allen Umständen eine verwerfliche Operation sei".

Toch bleef de operatie zich handhaven, zooals blijkt

uit een tabel van ADELMAN in 1887, waarin hij aangiften over 54 splenectomieën van het zieke orgaan en 25 van het geheel of gedeeltelijk geprolabeerde orgaan heeft verzameld.

VULPIUS geeft 117 gevallen met 51 (49.6 %) dooden. Wanneer hij echter de gevallen, waarin de operatie op verkeerde indicatie — 28 gevallen van leukaemie, 3 van stuwing en 1 amyloiedmilt — werd verricht, niet medetelt, komt hij tot 85 gevallen met 29 (34.1 %) dooden.

BESSEL HAGEN heeft in zijn statistiek, (waarin hij de miltexstirpaties bij penetreerende buikwonden niet heeft opgenomen), 360 gevallen met 138 (38.3 %) dooden verzameld. Na uitschakeling der gevallen, waarin volgens de toen geldende inzichten de ingreep ten onrechte werd verricht, krijgt hij volgende cijfers:

tot 1890 97 splenect. genezen 56, gestorven 41=42.2 %
1891-1900 164 „ „ 133, „ 31=18.9 %

Men ziet, dat de nieuwere chirurgische techniek te zamen met de juistere indicatiestelling de mortaliteit sterk hebben doen dalen. Vooral de miltexstirpaties bij leukaemie waren het, die vroeger de sterfte hoog opvoerden; van de 42 ons bekende gevallen is bij 38 kort na de operatie de patiënt aan nabloeding bezweken, 3 andere patiënten stierven aan de leukaemie ondanks de operatie, terwijl slechts in het geval van FRANZOLINI, waar de diagnose twijfelachtig was, de genezing volgde.

Sinds 1900 is het aantal met goed gevolg verrichte miltexstirpaties nog belangrijk toegenomen. (Zie o.a. bij BROGSITTER).

Wanneer men nagaat, welke ernstige stoornissen in het organisme optreden na wegname b.v. van de nieren,

van de glandula thyreoidea of van het pankreas, schijnt het zeker vreemd, dat het gemis van de milt, een orgaan, dat bij den normalen volwassene toch ongeveer 150 gram weegt, zoo goed wordt verdragen. Nu vertoont echter de milt in bouw een groote overeenkomst met eenige andere organen en wel tijdens het foetale leven met het beenmerg, tijdens het extrauterine leven met de lymphklieren en haemolymphklieren. Op grond hiervan zag men dan ook in lymphklieren en beenmerg de organen, die na wegname van de milt hare functie overnamen, eventueel door een bijmilt daarin gesteund en nam men aan, dat de milt bij de lymph- en bloedbereiding een rol speelde. In een volgend hoofdstuk zal deze rol iets nauwkeuriger moeten worden nagegaan.

Nog talrijke andere functies heeft men in den loop der jaren aan de milt toegekend en met verschillende organen is zij in verband gebracht.

De oude opvatting, die in de milt het orgaan van het lachen zag, die hypochondrie op een ziekelijke aandoening van de milt terugvoerde, (Spleen, Milzsucht), wil ik buiten beschouwing laten, om wat nader in te gaan op de betrekkingen, die werden aangenomen tusschen:

milt en pankreas.
milt en glandula thyreoidea.
milt en galbereiding.
milt en ijzerstofwisseling.

Milt en pankreas.

Sommige onderzoekers hadden bij hunne proefdieren na de wegname van de milt een groote gulzigheid

waargenomen en op grond daarvan vermoed, dat zij invloed op de spijsvertering zou uitoefenen.

In 1862 wees SCHIFF op den samenhang tusschen de eiwitverterende kracht van het pankreas en de zwelling van de milt tijdens de digestie. Men dacht toen, dat het uittreksel van het pankreas van een nuchter dier geen eiwitverterende kracht bezat, wél wanneer het pankreas tijdens de digestie was weggenomen. SCHIFF meende, dat tijdens de spijsvertering uit de milt een stof langs den bloedweg naar het pankreas zou worden gevoerd, die trypsinevorming mogelijk maakte. Volgens hem had dan ook het pankreas-uittreksel van een tijdens de digestie gedood miltloos dier geen eiwitverterende kracht, daar de „Ladung" van het pankreas niet meer geschiedde.

In 1866 kwam reeds LUSANNA tegen Schiff's voorstelling op: een hond, 3 maanden te voren ontmilt, leverde 3 uur na den maaltijd, een pankreas-infuus, dat eiwit zeer sterk verteerde. Een paar jaar later verrichtte SCHINDELER onder leiding van MOSLER uitvoerige onderzoekingen, waarin hij ook de betrekking tusschen pankreas en milt nauwkeuring naging; hij kwam tot de volgende conclusie: „Das Pankreas von Hunden, denen vor längerer Zeit die Milz exstirpirt worden war, bei denen keine Spur von Peritonitis mehr nachweisbar war, wirkte bei Anwendung der nötigen Cautelen ebenso verdauend auf die Eiweisskörper als bei Hunden, bei denen die Milz noch vorhanden war".

Evenmin kon MOSLER bevestigen, dat honden zonder milt vraatzuchtiger waren dan normale dieren.

Na deze waarnemingen was de voorstelling van SCHIFF gedurende eenigen tijd op den achtergrond gedrongen, totdat de nieuwe onderzoekingen over het zymogeen

haar in eenigszins veranderden vorm weer deden herleven.

HERZEN had n.l. bij zijn proeven gevonden, dat het pankreas-uittreksel van een *miltloozen* hond, *tijdens de digestie* verkregen en dat van een *normalen*, *nuchteren* hond, geen eiwitverterende kracht bezaten, doch na toevoeging van een op bepaalde wijze bereid miltuittreksel, wel eiwit aantastten. Het pankreas-infuus van een *normalen* hond *tijdens de digestie* had wel tryptisch vermogen. Volgens hem vormt het pankreas onafhankelijk van de milt het protrypsine, dat door een uit de milt aangevoerde stof tot trypsine wordt geactiveerd. Hieruit moest dan volgen, dat het pankreas van normale dieren tijdens de digestie trypsine afscheidde en dat van miltlooze dieren protrypsine.

Ook in dezen gewijzigden vorm kon de theorie zich niet handhaven. De onderzoekingen van PAWLOW en zijn school brachten aan het licht, dat het pankreassap geen trypsine, doch slechts trypsinogeen bevat. Deze waarneming te zamen met de ontdekking van de enterokinase als activator van het trypsinogeen maakten eenige betrekking tusschen milt en pankreas zeer onwaarschijnlijk.

PRYM heeft deze kwestie nog eens nauwkeurig onderzocht: hij nam de milt weg bij honden met een pankreasfistel volgens PAWLOW, onderzocht de eiwitverterende kracht van het pankreassap vóór en na de splenectomie en vond 1e dat de normale hond met een permanente pankreasfistel na iedere voeding en in elke phase van de spijsvertering pankreassap afscheidt, dat slechts protrypsine bevat, wanneer men verhindert dat het sap met het darmslijmvlies in aanraking komt. 2e Korte aanraking met het darmslijmvlies of toevoeging van een

geringe hoeveelheid versch darmsap is voldoende om bij den normalen hond de protrypsine volkomen in trypsine om te zetten. Op deze verhoudingen bleek de miltexstirpatie niet den minsten invloed uit te oefenen. „Menge und eiweissverdauende Kraft des Pankreassaftes wird durch die Milzexstirpation nicht in erkennbarer Weise beeinflusst".

Milt en glandula thyreoidea.

De in 1833 door TIEDEMANN uitgesproken meening, dat na wegname van de milt hare functie ten deele door de glandula thyreoidea zou worden overgenomen, scheen door de proeven van BARDELEBEN gesteund te worden, die 2 honden en 2 konijnen na verwijdering van milt en schildklier zag sterven en 2 honden, waarbij hij alleen de splenectomie verrichtte, in 't leven hield.

Dat deze bewering zich nog vrij lang heeft kunnen handhaven, is wel voor een deel te wijten aan een klinische waarneming van CREDÉ, die bij een patiënt met een miltcyste de milt verwijderde en 4 weken na de operatie een deegachtige zwelling van de schildklier zich zag ontwikkelen, die in wisselende intensiteit $\pm$ 4 maanden bleef bestaan.

In denzelfden tijd werd door ZESAS op grond van dierexperimenten nog eens op den samenhang tusschen milt en glandula thyreoidea gewezen.

De onderzoekingen van KOCHER en RÉVERDIN over de cachexia strumipriva en de dierproeven van SCHIFF, TAUBER, UGHETTI en MATTEI bewezen echter afdoende, dat de uitvalsverschijnselen na milt- en schildklierwegneming alleen afhankelijk waren van de thyreoidectomie en onafhankelijk van de splenectomie. Hoewel nog enkele

malen veranderingen van de glandula thyreoidea na miltexstirpatie bij mensch of dier zijn beschreven o.a. door Ceci, Löhlein, Riegner, Wlaeff zijn deze te zeldzaam en voor een deel te weinig vaststaand om daaruit tot eenige betrekking tusschen milt en schildklier te mogen besluiten.

Milt en galbereiding.

Pugliese opperde het vermoeden, dat er verband zou bestaan tusschen de functie van de milt en de vorming der galkleurstof, in dien zin, dat de haemoglobine der in de milt te gronde gaande roode bloedlichaampjes voor een deel langs de v. lienalis naar de lever zou worden gevoerd, om daar als moederstof voor de bilirubine te dienen.

Deze veronderstelling scheen door zijn proeven te worden bevestigd, die aantoonden, dat bij 2 honden na de miltexstirpatie de uit een galblaasfistel opgevangen gal veel minder kleurstof bevatte dan te voren, zonder dat verder de samenstelling van de gal door de operatie werd gewijzigd. Charrin en Moussu kwamen tot een eenigszins afwijkend resultaat; niet alleen de kleurstof, doch ook de andere galbestanddeelen zouden na de splenectomie afnemen, zoodat bij miltlooze honden uit de galblaasfistel gal stroomt veel rijker aan water dan bij normale dieren.

Paulesco hechtte weinig waarde aan de uitkomsten van Pugliese, Charrin en Moussu, daar men uit het onderzoek van secreet uit galblaasfistels niet tot kwantitatieve afwijkingen van de gal mag besluiten. Daarom volgde hij een andere methode.

Eerst onderzocht hij bij verschillende normale honden

de gal uit de galblaas (27 analysen), daarna deed hij hetzelfde bij miltlooze honden (19 analysen). In een 3e reeks proeven onderzocht hij bij 3 honden herhaalde malen, zoowel vóór als ná de splenectomie, de gal die hij na openen van den buik door punctie van de galblaas opzoog (13 analysen).

Hij komt tot de volgende conclusie:

1°. La bile vésiculaire des chiens dératés ne diffère pas d'un façon notable, quant à sa composition, de la bile vésiculaire des chiens sains, ayant leur rate intacte.

2°. Chez le chien, il n'y a pas de différence notable et constante entre la composition de la bile, avant et après la splénectomie.

Toch wordt door deze onderzoekingen niet met zekerheid aangetoond, dat de door PUGLIESE vermoede samenhang tusschen miltfunctie en galkleurstofvorming, waarmede de sterke miltzwelling bij sommige ikterusvormen zich goed zou laten rijmen, niet bestaat, daar de methoden voor de kwantitatieve bepaling der galkleurstoffen geheel onvoldoende zijn. Zoolang ons daarvoor geen betrouwbare methode ten dienste staat, is deze kwestie niet voor een definitieve oplossing vatbaar.

Milt en ijzerstofwisseling.

Volgens TEDESCHI heeft de milt invloed op het ijzergehalte der organen, daar zoowel de lever als het dijbeen van miltlooze cavia's en konijnen meer ijzer bevatte dan die van normale dieren; daarentegen verschilde het bloed van normale en miltlooze dieren in dat opzicht niet noemenswaard.

Ook de door GROSSENBACHER en ZIMMERMANN onder leiding van ASHER verrichte proeven maken dezen invloed

waarschijnlijk. GROSSENBACHER vond bij miltlooze honden de dagelijksche ijzeruitscheiding met de faeces belangrijk hooger dan bij normale. Dit verschijnsel, dat niet op een minder goede resorptie berustte, daar het zoowel bij vleeschvoeding als in hongertoestand optrad, kon zelfs 10 en 11 maanden na de splenectomie nog door ZIMMERMANN worden aangetoond. Verder vond deze, dat door de onderhuidsche inspuiting van ijzer (wijnsteenzuur ijzeroxydnatrium in zwak alkalische oplossing) op het verschil in Fe-uitscheiding geen invloed werd uitgeoefend.

Later hebben ASHER en ZIMMERMANN gezien, dat, wanneer zij door pyrodinevergiftiging roode bloedlichaampjes in verhoogde mate deden te gronde gaan, een duidelijke stijging van de ijzeruitscheiding volgde, die bij den miltlooze hond wat sterker was. De milt schijnt dus deel te nemen aan de verwerking van het door de hæmolyse vrijkomende ijzer, doch zeer belangrijk is dat aandeel niet, daar de gevonden verschillen slechts gering zijn.

Veroorzaakten zij echter door onvoldoende of opgeheven eiwitvoeding een sterk verval van de weefsels, dan was een duidelijke toeneming van het ijzergehalte der fæces het gevolg, die ditmaal bij het miltlooze dier veel grooter was dan bij het normale.

De opvatting, dat de milt bij de ijzerstofwisseling een rol speelt, wordt verder nog gesteund door de onderzoekingen van BAYER, die vond, dat ook de miltlooze mensch (splenectomie na miltruptuur) dagelijks per K.G. lichaamsgewicht meer ijzer uitscheidt, dan een onder dezelfde voorwaarden verkeerend contrôle-persoon (fractura tibiae). Daarentegen bevatten de fæces van een patiënt met myeloïede leukæmie minder ijzer dan normaal, volgens BAYER door ijzerretentie in de milt. Na

Röntgenbestraling trad een belangrijke vermeerdering der Fe-uitscheiding op, die bij den leukæmicus nog sterker was. BAYER denkt, dat door de bestraling een verhoogd celverval plaats vindt en de milt het hierbij vrijkomende ijzer niet kan terughouden, daar zij het vermogen daartoe door de voor haar zoo schadelijke bestraling heeft verloren. Bij den leukaemicus is de stijging der uitscheiding grooter, daar het in de milt gedeponeerde ijzer ook in circulatie komt en het lichaam verlaat. BAYER stelde zich toen de volgende vraag:

„Wie verhält sich die Eisenausscheidung unter Röntgenbestrahlung bei zwei Personen mit sonst gleichem Stoffwechsel, wenn die eine normal ist, die andere aber splenectomiert ist? Die Wirkung der Bestrahlung auf den Zellzerfall wird bei Beiden ungefähr die gleiche sein. Ist dann die Schädigung der Milz durch die Behandlung, wie ich vermutet habe, einem temporären Ausfall der Milz resp. ihrer Eisenretentionsfähigkeit gleich zu setzen, dann muss offenbar der Versuch die gleiche Werte in der Eisenausscheidung bei beiden Individuen ergeben".

Het bleek toen, dat na de bestraling een sterk vermeerderde ijzeruitscheiding optrad, doch dat de contrôlepatiënt (hydrops genu), die vóór de bestraling minder ijzer uitscheidde dan de miltlooze patiënt (splenectomie bij de ziekte van BANTI), nu meer uitscheidde. Dit surplus zou dan weer afkomstig zijn van het in de milt aanwezige ijzer.

Op grond van deze proeven komt ASHER tot de conclusie: „die Milz ist ein Organ des Eisenstoffwechsels, indem es Eisen, das im Stoffwechsel frei wird, dem Organismus zur Wiederverwertung erhält."

TWEEDE HOOFDSTUK.

MILT EN BLOEDBEREIDING. INVLOED VAN DE MILTEXSTIRPATIE OP DE BLOEDSAMENSTELLING EN OP DE BLOEDBEREIDENDE ORGANEN.

Geschiedkundig Overzicht.

Om de rol van de milt bij de bloedbereiding nader te leeren kennen, heeft men in hoofdzaak gebruik gemaakt van de volgende methoden.

a. Histologisch onderzoek van de milt onder normale en pathologische omstandigheden.

b. Vergelijkend onderzoek van arterieel bloed en van het bloed uit de miltader.

c. Onderzoekingen bij miltlooze dieren en menschen.

A. histologisch onderzoek van de milt onder normale en pathologische omstandigheden.

Door verschillende oudere schrijvers werd op grond van histologisch onderzoek aangenomen, dat tijdens het foetale leven de milt bij de bloedvorming een rol speelde, doch over de vraag of deze functie ook na de geboorte bleef bestaan, heerschte groote oneenigheid. Als criterium gold toen de aanwezigheid van kern-

houdende roode bloedlichaampjes. KÖLLIKER vond deze cellen in de milt van foetus en pasgeboren dieren, doch kon ze bij volwassen dieren niet meer aantoonen evenmin als FREYER en NEUMANN. Zelfs bij 2 honden, bij wie herhaalde aderlatingen waren verricht en bij een vrouw, die ten gevolge van eenige sterke bloedingen was overleden, kon NEUMANN geen teekenen van erythropoëse in de milt vinden.

Tot andere resultaten kwamen BIZZOZERO en SALVIOLI, die bij jonge honden en cavia's steeds kernhoudende roode bloedlichaampjes in de milt aantroffen, doch bij volwassenen slechts af en toe, en dan nog in gering aantal. Maakten zij volwassen dieren echter anaemisch, dan traden steeds deze cellen talrijk in de milt op. Hieruit besloten zij, dat de milt een actief aandeel nam in de haematopoëse tijdens het foetale leven en in de eerste tijden na de geboorte, bij volwassen dieren alleen dan, wanneer versterkte bloedvorming noodig was.

Eveneens vonden FOÀ en CARBONE bij cavia's, die zij herhaalde malen bloed aftapten, talrijke normoblasten in de milt. Toch heeft het meerendeel van deze onderzoekingen slechts beperkte waarde; met de toen gebruikelijke kleuringsmethoden was het zeer moeilijk de verschillende cellen juist te herkennen, met name kernhoudende roode bloedlichaampjes met metachromatisch protoplasma of weinig haemoglobine van lymphocyten met breederen protoplasmazoom scherp te onderscheiden.

Dat dit bezwaar ook door sommigen is gevoeld, blijkt wel uit de woorden van LOCKHART GIBSON [1]), die in uitstrijkpraeparaten van lymphklieren vond „a considerable number of white cells with peculiarly clear

1) Pag. 323.

perinuclear substance, wich looked as if they needed nothing but haemoglobin to convert them into nucleated red cells". Uit zijn verdere beschrijving is met groote waarschijnlijkheid op te maken, dat hij een deel der lymphocyten voor normoblasten heeft aangezien.

Verder is de aanwezigheid van kernhoudende roode bloedlichaampjes geen betrouwbaar kenteeken voor de bloedbereidende functie. Wanneer door een of andere oorzaak deze cellen in het bloed optreden, is het begrijpelijk, dat men ze zal kunnen terugvinden in een zoo bloedrijk orgaan als de milt, vooral omdat deze het vermogen bezit, bepaalde cellen uit den kringloop vast te houden; op deze mogelijkheid werd reeds door FREYER en NEUMANN gewezen. Hiervoor pleit ook een waarneming van MORAWITZ en REHN, die bij een konijn, 24 uur na een aderlating van 35 c.M^3. gedood, talrijke kernhoudende roode bloedlichaampjes in de milt aantroffen, die alle ongeveer even oud waren, diffuus door het orgaan verspreid lagen en nergens tot grootere haarden waren vereenigd; in 't bloed waren daarentegen erythroblasten bijna niet te vinden, die dus door de milt voor 't meerendeel teruggehouden werden.

Bovendien vond ik bij normale honden dikwijls normoblasten in het bloed, zoodat het volkomen begrijpelijk is, dat men deze ook in de milt kan aantreffen, wat mij dan ook in enkele gevallen is gelukt. De conclusies van BIZZOZERO en SALVIOLI mogen dus niet dan met groote reserve worden aanvaard.

Over de vraag of de milt witte bloedlichaampjes vormt, heerschte minder twijfel. De groote overeenkomst tusschen de Malpighi-sche lichaampjes en de follikels der lymphklieren maakte dit zeer waarschijnlijk.

Sinds de ontdekking der nieuwere kleuringsmethoden, waarmede de bloed- en beenmergcellen met meer zekerheid kunnen worden herkend, is onze kennis over de bloedbereidende functie van de milt sterk toegenomen.

Reeds bij den foetus van 9 c.M. lengte vindt men er myelocyten in en wat later kleine erythropoëtische haardjes. Met den groei van den foetus neemt deze bloedvorming toe, zoodat de milt een zoo groote overeenkomst met beenmergweefsel gaat vertoonen, dat NAEGELI zegt: „bei einer Foetuslänge von 27—30 cM. ist die Milz ein fast rein myeloisches Gewebe, so dass selbst der Geübte auf einem Ausstrichpräparat zuerst Knochenmark diagnostizieren würde". Reeds nu springt duidelijk een scheiding van de verschillende typen van leukopoëse in 't oog: myeloiede elementen vindt men alleen in de pulpa, de vorming der later optredende lymphocyten blijft beperkt tot de zich ontwikkelende Malpighi-sche lichaampjes. In de tweede helft van 't embryonale leven neemt de lymphopoëse van de milt toe en blijft ook na de geboorte bestaan; een deel der in 't bloed aanwezige lymphocyten is waarschijnlijk uit dit orgaan afkomstig. In tegenstelling hiermede nemen de myelo- en erythropoëse in de latere stadia van 't foetale leven af, om bij de geboorte geheel of bijna geheel te verdwijnen; geheel of bijna geheel, want hierover zijn ook de nieuwere onderzoekers ondanks de betere techniek niet tot een eensluidend oordeel gekomen; volgens sommigen toch zouden ook na de geboorte enkele kernhoudende roode bloedlichaampjes en enkele myelocyten (v. EBNER, STERNBERG, KURPJUWEIT) in de menschelijke milt aanwezig blijven en van de milt bij dieren wordt hetzelfde beweerd.

Zien wij dus, dat bij normale verhoudingen de milt na de geboorte van hare bloedbereidende eigenschappen in hoofdzaak de lymphopoëse bewaart, onder pathologische omstandigheden kan zij hare embryonale functies hervatten.

Heinz diende konijnen en cavia's bloedvergiften (phenylhydrazine, hydroxylamin e.a.) toe en onderzocht daarna de milt, waar hij de beschadigde erythrocyten of hunne overblijfselen aantrof, deels vrij, deels in cellen ingesloten. Bij een konijn, dat hij met 160 m.gr. phenylhydrazine in 4 doses had vergiftigd en waarbij het aantal chromocyten per m.M.^{3} tot onder het millioen was gedaald, vond hij in de milt op den 10^{en} dag na de intoxicatie als teeken van levendige haematopoëse talrijke erythroblasten, die niet afzonderlijk door het miltweefsel lagen verspreid — dan konden zij immers als bloedbestanddeel daarheen zijn gevoerd — maar die „häufig geschlossenen Gruppen von dicht aneinander gelagerten Zellen bildeten, ganz ähnlich wie im Knochenmark. Viele der Erythroblasten zeigten Mitosen". Eveneens trof hij myelocyten en reuzencellen aan, zoodat op sommige plaatsen een sprekende gelijkenis met beenmergweefsel bestond.

Niet regelmatig kon Heinz dit verschijnsel teweegbrengen; bij andere konijnen ontbrak het, zonder dat het hem duidelijk was, welke factoren voor het al of niet optreden beslissend zijn. Wel volgt uit zijn proefnemingen, dat bij de vervanging der door het vergift gedestrueerde bloedlichaampjes de milt zeer goed gemist kan worden; noch op de doodelijke dosis, noch op den tijd, die verloopt, voordat alle beschadigde roode bloedlichaampjes uit den kringloop zijn verdwenen en het

bloed zijn normale samenstelling heeft herkregen, oefent haar aanwezigheid eenigen invloed uit, zooals HEINZ door vergelijkende proeven bij normale en miltlooze dieren kon aantoonen.

Ook verschillende andere onderzoekers vonden bij dieren, die zij met bloedgiften anæmisch maakten, myeloiede veranderingen. (POPOFF, TALLQVIST, DOMINICI, VON DOMARUS, MORRIS, MEYER en HEINEKE etc.). Aan BLUMENTHAL, MORAWITZ en REHN gelukte het daarentegen niet door bloedonttrekkingen dergelijke afwijkingen te veroorzaken in de milt van konijnen; volgens VON DOMARUS en MEYER is deze negatieve uitkomst te wijten aan den te korten duur der anæmie.

De onderzoekingen van ITAMI, die de uiteenloopende resultaten der vorige onderzoekers bevestigden, hebben in deze kwestie iets meer licht gebracht. ITAMI maakte één groep konijnen anæmisch door injectie van zoutzure phenylhydrazine en een andere groep door bloedonttrekkingen en trachtte daarbij zooveel mogelijk een even sterken graad van anæmie op te wekken. Reeds na korten tijd kon hij bij de eerste groep myeloiede veranderingen in de milt vaststellen, bij de tweede groep daarentegen nimmer in denzelfden tijd, zelfs niet wanneer de anæmie zeer zwaar en het beenmerg myeloblastisch veranderd was. Wanneer hij echter aan dieren, die door bloedonttrekkingen anæmisch werden gemaakt, tegelijkertijd intraperitoneaal lakkleurig bloed of gewasschen roode bloedlichaampjes inspoot, gelukte het wèl; injecties van serum hadden geen invloed. ITAMI meent nu, dat uit de te gronde gaande roode bloedlichaampjes stoffen vrijkomen, die het ontstaan van extramedullaire bloedvormingshaarden bevorderen.

Waarnemingen over het weder optreden van myelopoëse of erythropoëse in de menschelijke milt vindt men in de nieuwste litteratuur in groot aantal beschreven o.a. bij zware anæmie, pernicieuze anæmie, leukæmie, beenmergtumoren, infectieziekten, (diphtherie, congenitale lues, sepsis etc.) [1])

In de opvattingen over de ontstaanswijze dezer metaplasieën begint meer eenheid te komen; terwijl men vroeger aannam, dat uit het bloed beenmergcellen in de milt zouden blijven hangen en zich aldaar vermeerderen (kolonisatietheorie), helt het meerendeel der onderzoekers thans over tot de opvatting, dat deze metaplasieën van autochthonen oorsprong zijn. Merkwaardig is, dat in overeenstemming met de foetale verhoudingen deze myeloiede metaplasie in de milt steeds uitgaat van de pulpa en nooit van de Malpighi-sche lichaampjes, die integendeel dikwijls in verdrukking komen (Naegeli, von Domarus, Meyer en Heineke). Dit feit wordt vaak als argument voor de principieele scheiding van lymphoblasten en myeloblasten aangevoerd.

Het anatomisch onderzoek leert ons nog een geheel andere functie kennen. Reeds Virchow en Kölliker hadden opgemerkt, dat in de milt cellen voorkwamen, die talrijke roode bloedlichaampjes bevatten. Latere onderzoekingen bevestigden deze waarnemingen en bewezen, dat aan de milt het vermogen moet worden toegekend roode bloedlichaampjes uit den kringloop terug te houden en te vernietigen. Wanneer bloed in verhoogde mate te gronde gaat, kan dit proces dergelijke afmetingen aannemen, dat belangrijke vergrootingen van het orgaan

1) Litter. zie o. a. bij Naegeli, Blutkrankheiten en in folia haematologica.

het gevolg zijn. Doch niet alleen bloedlichaampjes kan de milt terughouden; door dierproeven is uitgemaakt, dat ook fijne corpusculaire bestanddeelen (bijv. cinnaberkorrels, anthraxbacillen, schimmelsporen etc.), wanneer zij bij dieren intraveneus werden ingespoten, in grooten getale door haar worden opgenomen.

Aan andere organen komt eveneens het vermogen toe roode bloedlichaampjes vast te houden; dat bleek aan LAPICQUE, toen hij de bloedvernielende werking van de milt wilde nagaan onder omstandigheden, waarbij aan hare phagocytaire functie sterk verhoogde eischen worden gesteld. Hij spoot aan normale en miltlooze honden belangrijke hoeveelheden gedefibrineerd bloed intraveneus in; het gevolg was een tijdelijke toename van het aantal roode bloedlichaampjes en van het haemoglobinegehalte. Hij ging nu na, hoeveel tijd er verliep, voordat deze waarden weer normaal waren geworden. Het bleek, dat de uitscheidingstijd van het overtollige bloed sterk wisselde, doch dat geen constant verschil tusschen normale en miltlooze dieren voor den dag kwam.

Tot hetzelfde resultaat kwamen PATON en GOODALL, die dergelijke proeven bij konijnen en honden verrichtten. Zij vonden echter een gering verschil, toen zij normale en miltlooze konijnen en honden met bloedgiften (phenylhydrazine, toluyleendiamine) vergiftigden en daarna het bloed en de organen onderzochten. In de organen waren de afwijkingen vrijwel dezelfde: een sterke afzetting van pigment, dat grootendeels de reactie op vrij ijzer gaf, in de milt, voor zoover aanwezig, en dan in de lymphklieren, beenmerg, nieren, lever en schors der bijnieren. In het bloed was alleen op den

4en dag de anaemie bij de miltlooze dieren iets minder sterk dan bij de contrôledieren; als oorzaak vermoedden Paton en Goodall, dat de verwijdering van de gelaedeerde chromocyten bij het miltlooze dier toch iets langzamer zou plaats hebben dan bij het normale. Na de vergiftiging toch zagen zij in de roode bloedlichaampjes mikroskopische veranderingen, die uitvoerig door Heinz als teeken van degeneratie zijn beschreven. Omstreeks den 4en dag na de toediening van het gif waren bij de miltlooze dieren deze beschadigde roode bloedlichaampjes nog veel talrijker dan bij de normale; de regeneratieve veranderingen daarentegen waren bij beiden even sterk. Het verschil is echter gering en slechts kort van duur, ongeveer van den 3en tot den 5en dag, redenen waarom het volgens hen niet door andere onderzoekers zou zijn opgemerkt.

B. VERGELIJKEND ONDERZOEK VAN BLOED UIT DE ARTERIA EN UIT DE VENA LIENALIS.

Deze methode, die aangewezen scheen om tot een betere kennis der miltfunctie te komen en door talrijke onderzoekers is gevolgd, is m. i. slechts geschikt om ons op een dwaalspoor te brengen. De fouten toch, die haar aankleven zijn talrijk en zoo moeilijk te vermijden, dat men hiermede nooit tot een beslist resultaat kan komen.

Nemen wij voor een oogenblik aan, dat zonder reeds daardoor stoornissen in de miltcirculatie veroorzaakt te hebben, de toe- en afvoerende vaten zijn bloot-

gelegd, dan rijst dadelijk deze moeilijkheid: ontneemt men het benoodigde bloed het eerst aan de miltarterie, hoe daarbij dan een stoornis in den arterieelen toevoer te vermijden, die toch op den veneuzen afvoer moet inwerken, terwijl omgekeerd, wanneer men met de vene begint, een wijziging van den arterieelen toevoer niet buitengesloten is. Deze overweging zal dan ook wel een deel der onderzoekers ertoe geleid hebben, niet het bloed uit de a. lienalis te onderzoeken, doch liever een gemakkelijker bereikbare slagader uit te kiezen, daarbij aannemende, dat arterieel bloed overal dezelfde samenstelling heeft.

Strasser en Wolf vonden door onkometrische proeven in overeenstemming met de resultaten van vroegere onderzoekers (Roy, Schaefer en Moore), dat de hondenmilt rhytmische wisselingen in volumen vertoont, die onafhankelijk zijn van den bloeddruk en berusten op tonusveranderingen van het gladde spierweefsel, dat bij katten en honden in de milt veel rijker aanwezig is dan bij den mensch.

Wanneer men nu denkt aan den histologischen bouw van de milt met haar losmazige, met cellen opgevulde pulpa en haar wijde dunwandige venensinussen, dan is het in de hoogste mate waarschijnlijk, dat deze veranderingen in grootte een belangrijken invloed althans op den veneuzen afvoer zullen uitoefenen en dat dus de samenstelling van het bloed in de miltvene groote schommelingen zal kunnen vertoonen.

Doch is het mogelijk om, zooals wij zooeven aannamen, de vaten bloot te leggen zonder daardoor de circulatie te wijzigen? Natuurlijk zal men iedere tractie aan den miltsteel moeten vermijden, doch reeds het

openen van de buikholte werkt als een prikkel en wekt contractie van de milt op (Fick).

Verder zal men bij het manipuleeren aan de vaten moeilijk een prikkeling van den plexus lienalis kunnen voorkomen en juist deze heeft een belangrijken invloed op de circulatie in de milt. Dit blijkt uit de proeven van Russell Burton-Opitz, die met het „Strohmuhr" den stroom in de miltvene van den hond onderzocht en vond, dat na electrische prikkeling van den plexus lienalis het stroomvolumem van de vene eerst sterk steeg (um das Vier- bis Fünffache vermehrt wird), daarna daalde tot onder de norm, om dan langzaam tot de normale waarde terug te keeren. Toe- en afname van het stroomvolume gingen gepaard met stijging en daling van den druk in de vene.

Ik meen dus, dat wij voldoenden grond hebben om aan te nemen, dat op de circulatie in de vrij gelegde milt verschillende factoren inwerken, die wij niet kunnen uitsluiten en waarvan wij evenmin den invloed precies kunnen nagaan, doch waarvan wij wel kunnen zeggen, dat zij ook voor de samenstelling van 't bloed in de miltvene van belang zijn. Bier wijst er trouwens reeds op, dat deze beschouwingen voor alle buikorganen gelden.

„Legt man aber Baucheingeweide frei, so verhalten sich ihre Gefässe, wie ich aus reichlicher eigener Erfahrung versichern kann, und auch aus anderen Untersuchungen hervor geht, ganz anders als normal und man kommt zu ganz verkehrten Ansichten".

Welken invloed bijv. stuwing op de bloedsamenstelling in de v. lienalis kan hebben, blijkt uit de volgende cijfers, die het gemiddelde van 4 waarnemingen, bij nuchtere honden door Grigorescu verricht voorstellen.

	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.	Verhouding.
Bloed uit het oor.....	5.210.000	38.000	1/135
„ „ de a. splenica.....	4.892.000	72.000	1/67
„ „ „ v. splenica.....	4.000.000	96.000	1/41
„ „ „ „ „ na de stuwing.....	5.621.000	149.000	1/37

En dat deze invloed, althans voor de witte bloedlichaampjes, niet constant optreedt, blijkt uit de volgende cijfers van Paton, Gulland en Fowler.

		Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
Hond.	a. carotis.....	5.728.000	20.300
	v. splenica.....	5.268.000	17.700
	„ „ na dicht drukken.....	5.885.000	17.700
Hond.	a. splenica.....	6.964.000	24.000
	v. splenica.....	6.300.000	22.700
	„ „ na dicht drukken.....	6.400.000	15.500
Kat.	a. carotis.....	7.800.000	45.500
	v. splenica.....	8.000.000	45.400
	„ „ na dicht drukken.....	8.287.000	33.600
Hond.	a. carotis.....	5.728.000	20.300
	v. splenica.....	5.265.000	17.700
	„ „ na dicht drukken.....	5.885.000	17.100

Deze 3 onderzoekers bepaalden ook nog de verhouding, waarin de verschillende soorten van witte bloedlichaampjes in het slagaderlijke en aderlijke bloed voorkwamen en zij vonden bij 5 waarnemingen een lichte vermindering en bij 2 een lichte vermeerdering van de polynucleaire cellen in het miltvenenbloed.

Van een uitvoerige beschrijving der resultaten, die volgens deze methode zijn verkregen, heb ik afgezien;

met voorbijgaan van oudere schrijvers (Wiss, Béclard, Lehmann, Funke, Hirt, Swaen en Tarchanoff) heb ik in een kleine tabel, die op volledigheid geen aanpraak mag maken, enkele uitkomsten samengevoegd.

Malassez en Picard. C. R. T. 79, 1874.	In de v. lienalis meer bloedlichaampjes dan in de arterie, na doorsnijding van de miltzenuw is het verschil veel grooter, na prikkeling onbeduidend.
Bizzozero en Salvioli. Centrbl. f. d. med. Wiss. 1879.	In bloed uit de v. lienalis meer haemoglobine en leukocyten dan in dat uit de arterie.
J. Lockhart Gibson. Journ. of Anat. a. Physiol. V. 20, 1886.	Honden; onderzoek van bloed uit de v. en a. lienalis gaf slechts onbeteekenende verschillen, vallende binnen de waarnemingsfout.
M. von Middendorff. diss. Dorpat. 1888.	Katten; in bloed uit v. lienalis meer haemoglobine dan in carotidenbloed.
V. Glass. diss. Dorpat. 1889.	Katten; in bloed uit v. lienalis nu eens meer, dan weer minder haemoglobine dan in carotidenbloed.
Schäfer, gec. n. Bain. Journ. of Physiol. V. 11, 1890.	In bloed uit de v. lienalis niet meer haemoglobine dan in aortabloed.
Grigorescu. Arch. d. Physiol. T. 23, 1891.	Honden; in bloed uit de v. lienalis minder roode en meer witte bloedlichaampjes dan in bloed uit de a. lienalis.
M. Gurwitsch. diss. Dorpat. 1893.	Honden; in bloed uit v. lienalis meer haemoglobine dan in carotidenbloed.
P. Emelianow. Arch. d. Scienc. biolog. T. 2, 1893.	Honden; in bloed uit v. lienalis meer witte en meer roode bloedlichaampjes (onbeduidend verschil) dan in bloed uit a. lienalis.

Proskouriakow. diss. St. Petersburg 1895, gecit. n. Ouskow en Sélinow.	Nu eens in het bloed uit de v. lienalis, dan weer in dat uit de a. lienalis meer polynucleaire cellen.
N. Ouskow en A. Sélinow. Arch. d. Scienc. biolog T. 5, 1897.	Honden; in bloed uit de v. lienalis meer lymphocyten, minder polynucleaire, mononucleaire en overgangscellen dan in bloed uit de a. lienalis.

Op geheel andere wijze trachtte Bain den invloed, dien de milt op het doorstroomende bloed uitoefent, te leeren kennen. De arterie en de vene van de uit het lichaam genomen milt (onderbinding van enkele kleinere takken was daarbij niet te vermijden) werden met een pomptoestel verbonden, waarmede hij gedefibrineerd bloed van hetzelfde dier door het orgaan liet stroomen; om het voor afkoeling en uitdroging te beschutten werd het in tot lichaamstemperatuur verwarmde zoutsolutie gebracht. Ten einde de natuurlijke verhoudingen zooveel mogelijk na te bootsen en de doorstroomende hoeveelheid bloed te doen toenemen, werden de nervi splenici met tusschenpoozen van ongeveer 10 minuten tetanisch geprikkeld met het volgende resultaat: „At each excitation as much as 15 to 30 c. c. of blood were expelled, the spleen becoming pale and hard. It quickly relaxed again, once more filled up with blood and when it had reached a moderate size was again made to contract". Bain onderzocht nu het gedefibrineerde bloed voor en na de doorstrooming, die hij gemiddeld 2 uur liet duren en vond toen 1^0. een sterke afname der leukocyten, vnl. van de polynucleaire cellen. 2^0. een lichte afname der erythrocyten.

C. ONDERZOEKINGEN BIJ MILTLOOZE MENSCHEN EN DIEREN.

I. ONDERZOEKINGEN BIJ MILTLOOZE MENSCHEN.

De betrekkelijke eenvoudigheid van het bloedonderzoek en het toenemend aantal der met goed gevolg verrichte splenectomieën maken het begrijpelijk, dat vele van deze gevallen, waarbij een min of meer uitgebreid bloedonderzoek werd verricht, zijn beschreven. Deze mededeelingen bewijzen ten duidelijkste, dat de milt zonder voor ons waarneembare schade kan worden gemist en dat het organisme, zelfs zonder milt, zich van een zwaar bloedverlies kan herstellen. Wil men echter den invloed leeren kennen, dien de wegneming van de milt op de bloedsamenstelling heeft, dan blijken zij daarvoor slechts ten deele bruikbaar. Gaan wij de verschillende splenectomieën na, dan kunnen wij ze verdeelen in: 1^0. een groep, waarbij op grond van een langer bestaand ziekteproces de operatie werd verricht. 2^0. een groep, waarbij tengevolge van scherp of stomp geweld een ruptuur of verwonding van de milt was ontstaan, die door de dreigende verbloeding de operatie noodzakelijk maakte.

De eerste groep omvat dan tumoren, cysten, abscessen, tuberculose, malaria en zwerfmilten, al of niet met steeldraaiing, kortom, gevallen van den meest uiteenloopenden aard, doch die bijna alle hierin overeenkomen, dat het grootste deel van het miltweefsel of te gronde gegaan of zoodanig veranderd was, dat een normale functie in haar vollen omvang er niet meer van kon worden verwacht.

Nu wordt volgens onze inzichten de functie van de milt geleidelijk door andere organen overgenomen. Bij

talrijke gevallen uit de eerste rubriek zal dit reeds geheel of gedeeltelijk zijn geschied en zullen de eventueele uitvalsverschijnselen reeds zijn opgetreden. Het tijdstip, waarop de miltexstirpatie verricht wordt, valt dus niet samen met het wegvallen van de miltfunctie, terwijl wij den omvang, dien de functieovername reeds heeft genomen, niet kunnen schatten.

Wel wordt in een deel der ziektegeschiedenissen, met name de gevallen van echinococcuscyste, met nadruk erop gewezen, dat in het weggenomen orgaan nog normaal weefsel aanwezig was, doch het nog tot goede functie geschikte weefsel zal wel aanmerkelijk gereduceerd zijn geweest.

Bij de gevallen uit de tweede rubriek valt het zooeven genoemde bezwaar weg, doch hier doet zich een andere storende factor gelden, die bij de gevallen uit de eerste groep niet zonder invloed, bij die uit de tweede sterk op den voorgrond treedt. Ik bedoel de bloedveranderingen, die door het miltlijden als zoodanig, of door de ziekte, waarvan het miltlijden afhankelijk was, worden veroorzaakt en deze zijn vooral bij de miltrupturen zeer duidelijk aanwezig. Tot de symptomen der miltruptuur hooren die eener ernstige inwendige bloeding; bij de operatie worden enorme bloeduitstortingen in de buikholte gevonden, het haemoglobinegehalte daalt soms tot 20—30 %. De miltlaesie veroorzaakt dus een ernstige anaemie, waarbij duidelijke afwijkingen van de bloedsamenstelling optreden, die dan samenvallen met de eventueel na de splenectomie voorkomende en hare analyse en nauwkeurige studie daardoor onmogelijk maken.

Ook in de gevallen, waar voor malaria of echino-

coccuscyste de milt wordt weggenomen, heeft met bloedafwijkingen, door de primaire ziekte veroorzaakt, rekening te houden; bij de laatsten vindt men bijna constant een vermeerdering der polynucleaire eosinophile leukocyten en soms een lichte leukocytose naast andere niet morphologische bloedveranderingen. Dat bij de chronische malaria geen normale bloedsamenstelling te verwachten is, behoeft geen betoog; bovendien blijft hier na de wegneming van de milt nog de primaire ziekte en dus ook haar invloed op het bloed bestaan, zooals blijkt uit een waarneming van LAVERAN, die weken na de splenectomie een recidief van de malaria zag optreden.

Het is dus m. i. overbodig om de onderzoekingen, bij de verschillende patiënten verricht, nauwkeurig na te gaan, doch ik wil er alleen op wijzen, dat *in een groot deel der gevallen geen afwijkingen van de normale bloedsamenstelling zijn opgetreden.* Waar veranderingen zijn waargenomen, bestonden deze in hoofdzaak in toename der lymphocyten en langer tijd na de splenectomie der polynucleaire eosinophile leukocyten.

Op zeer zorgvuldige wijze heeft men bij de miltlooze patiënten die organen onderzocht, waarvan men vermoedde, dat zij de functie van de milt zouden overnemen, doch zich daarbij natuurlijk met het klinisch onderzoek tevreden moeten stellen.

Slechts één geval is mij bekend, waarbij het mogelijk was ongeveer vier weken na de splenectomie het beenmerg te onderzoeken en ik wil dit iets uitvoeriger mededeelen, daar het mij voorkomt, dat het niet dié beteekenis heeft, die daaraan door velen wordt toegekend.

17 Mei 1892 verrichtte RIEGNER bij een 14-jarigen

jongen, die door een val een miltruptuur had gekregen, de splenectomie, waarbij ± 1½ Liter bloed uit den buik afliep. Na de operatie was de pols zoo slecht, dat de beenen ingewikkeld en hoog gelegd werden. 21 Mei klaagde de patiënt over pijnen in het linkerbeen en toen bleek, dat de linkervoet en de distale helft van het onderbeen blauwzwart verkleurd, gevoelloos en koud waren; bovendien bestond er een flink exsudaat in het linker voetgewricht; de wat later optredende koorts (tot over de 39 °) werd door RIEGNER beschouwd als afhankelijk van het proces in het linkerbeen. Na eerst eenige neiging tot teruggang te hebben vertoond, zoodat men hoopte, dat het met nekrose van de teenen alleen zou afloopen, kwam het ten slotte tot mummificatie van den geheelen linker voet; aan de kuit ontwikkelde zich een handpalmgroot, diep indringend, vochtig gangraen, terwijl ook aan de voorzijde van het onderbeen enkele huidplekken nekrotisch werden. Daarom werd den 13en Juni, dus bijna 4 weken na de miltexstirpatie, het linker onderbeen volgens GRITTI geamputeerd.

Het beenmerg werd onder leiding van PONFICK onderzocht, die aanvankelijk slechts een lichte hyperaemie van het gele merg kon vaststellen, doch later bij een nauwkeuriger mikroskopisch onderzoek op veranderingen stuitte, die volgens hem duidelijk op verhoogde beenmergfunctie wezen. „Ich zweifle nicht, dass diese Erscheinungen auf lebhaftere Neubildung im Mark hinweisen, als sie unter gewöhnlichen Verhältnissen — selbst unter Berücksichtigung des jugendlichen Alters — erwartet werden dürfen."

Toch mag naar mijne meening aan deze vondst niet veel waarde worden toegekend, daar het beenmerg

afkomstig was uit een ledemaat, waarin reeds 3 weken lang zulke ingrijpende stoornissen hadden bestaan, dat zij tot partieel versterf hadden geleid. Ook mag men deze lichte veranderingen niet zoo maar afhankelijk van het gemis van de milt stellen; de sterke anaemie van den patiënt, wiens haemoglobine-gehalte den dag na de operatie tot 20 % was gedaald, 4 dagen daarna 35 % en 21 dagen na de splenectomie pas 40 % bedroeg, is op zich zelf voldoende om deze lichte verhooging van de beenmergfunctie te veroorzaken.

Sectieverslagen van patiënten, die langeren tijd zonder milt geleefd hebben, zijn zoover mij bekend, niet gepubliceerd. Men moet zich dus verder tevredenstellen met datgene wat het klinisch onderzoek aan het licht heeft gebracht. Wat het beenmerg betreft, is dat niet veel; misschien is de veronderstelling van LÖHLEIN juist, die de pijnen in de ledematen en de drukgevoeligheid der lange pijpbeenderen, die bij sommige miltlooze patiënten opgetreden zijn, op versterkte of veranderde beenmergfunctie terugvoerde.

Lymphklierzwellingen na de splenectomie zijn herhaaldelijk waargenomen, volgens de schatting van BROGSITTER in ongeveer 20 % der gevallen; het is natuurlijk mogelijk, dat zij in een deel der gevallen niet gevonden zijn, omdat zij tot de dieper gelegen groepen, die minder goed voor het onderzoek toegankelijk zijn, beperkt waren gebleven. De duur dezer zwellingen, evenals de tijd, die verliep tusschen de splenectomie en haar begin, wisselt in de verschillende gevallen sterk. Nu eens treden zij reeds na een paar dagen op, om na een paar weken weer verdwenen te zijn, dan weer zijn zij na 1 jaar nog aantoonbaar, in een derde geval beginnen

zij pas 3—4 maanden na de splenectomie om 4—5 maanden te blijven bestaan.

Toch heeft de klinische waarneming ons op andere punten veel geleerd. In de eerste plaats bleek, dat het miltlooze organisme zich op voortreffelijke wijze kon herstellen van het zware bloedverlies door de miltruptuur of operatie geleden. Wel is waar wordt voornamelijk van Engelsche zijde (HEATON, PITTS en BALLANCE) erop gewezen, dat 10 tot 14 dagen na de wegname van de milt stoornissen zouden optreden, bestaande in koorts, sterke anaemie, algemeene zwakte, etc., doch men moet wel bedenken, dat vooral bij het herstel van anaemische toestanden de individueele reactie sterk op den voorgrond treedt; dikwijls ziet men zonder bekende oorzaak schommelingen ten gunste of ten ongunste, zoodat het in een bepaald geval niet wel mogelijk is om uit te maken, of de regeneratie juist door het ontbreken der milt vertraagd is.

Toch kan men zich best voorstellen, hoe in enkele gevallen na verwijdering van de milt, ofschoon die geen erythropoëtische functie van beteekenis bezit, een vertraging van de bloedregeneratie tot stand zou kunnen komen, omdat onder omstandigheden, waarbij versterkte bloedvorming noodig is, de milt hare embryonale functie weder kan opnemen en actief tot het herstel medewerken; bij gemis van de milt zou deze steun natuurlijk wegvallen.

Het dierexperiment heeft deze kwestie niet kunnen beslissen. Sommige onderzoekers namen waar, dat miltlooze dieren bloedonttrekkingen minder goed verdroegen dan normale, andere konden absoluut geen verschil vinden.

Voor zoover ik heb kunnen nagaan, wordt nergens iets vermeld over groei- of ontwikkelingsstoornissen bij personen, die reeds op jeugdigen leeftijd hun milt moesten missen. Ook de functie der geslachtsorganen schijnt niet te lijden. Verschillende gevallen zijn bekend van miltlooze vrouwen, waarbij zwangerschap en baring normaal verliepen, ook dan wanneer de splenectomie tijdens de graviditeit werd verricht (Savor, Schwarz).

Hierin wordt de klinische waarneming door dierproeven gesteund. Dastre ontmiltte honden, katten, ratten en cavia's op zeer jeugdigen leeftijd, zonder dat zij in groei, ontwikkeling of gewicht bij de contrôledieren achterbleven; de onderzoekingen van Grossenbacher bij honden gaven hetzelfde resultaat. Een miltlooze teef kreeg jongen, miltlooze mannetjes-konijnen waren in staat wijfjes te bevruchten (Vitzou). Bij cavia's schijnt Kourloff hetzelfde gezien te hebben. Toevallig beschik ik over een dergelijke waarneming; een teef kreeg 2 maanden na de miltexstirpatie 7 levende jongen; bij 3 werd op den 3^{en} dag na de geboorte de milt weggenomen, doch daar zij na deze bewerking door de moeder werden opgegeten, kon ik ze niet verder nagaan.

Van een verminderd weerstandsvermogen tegenover infectieziekten is bij miltlooze menschen evenmin iets gebleken. Als bewijs hiervoor wordt dikwijls de waarneming van Racoviceano aangehaald, die een typhus (exanthematicus?) zonder complicaties binnen 3 weken zag genezen bij een miltloos meisje, terwijl de epidemie zich juist door hooge mortaliteit onderscheidde. Terecht wijst Brogsitter erop, dat dit niet veel zegt, daar steeds te midden van zware epidemieën ook lichte gevallen optreden.

Veel sprekender zijn de talrijke voorbeelden van miltexstirpatie, die ondanks complicaties als pneumonie, erysipelas, abscessen, toch gunstig verloopen zijn. (Men zie bijv. de ziektegeschiedenis van het zesde geval van NOETZEL, aan wien ik dit argument ontleende.)

Niettegenstaande het aantal der met goed gevolg bij den mensch verrichte splenectomieën gestadig toeneemt, zijn er dus nog steeds in onze kennis over de daarna optredende afwijkingen belangrijke leemten blijven bestaan, die men met behulp van het experiment heeft getracht aan te vullen.

II. ONDERZOEKINGEN BIJ MILTLOOZE DIEREN.

Veranderingen van de bloedsamenstelling.

De oudere onderzoekingen zijn niet van veel beteekenis, daar zij afkomstig zijn uit een tijd, toen de methoden nog op lagen trap stonden; doch naarmate de haematologische techniek zich meer verfijnde, zijn de waarnemingen steeds uitgebreider en volledíger geworden, terwijl bovendien met het invoeren der asepsis ook de miltexstirpaties bij proefdieren veel beter verliepen dan vroeger. Bij honden, katten, apen, vossen, geiten, konijnen, cavia's, ratten enz. heeft men de milt weggenomen, het bloed op kwantitatieve of kwalitatieve veranderingen onderzocht, in een deel der gevallen de bloedbereidende organen op verschillende tijden na de operatie aan een nauwkeurig onderzoek onderworpen en daarbij is men tot de meest uiteenloopende conclusies gekomen.

Ik heb de resultaten in de volgende tabel gerangschikt met opgave van proefdier, jaartal etc. en alleen dan, wanneer het onderzoek tot bijzondere opmerkingen aanleiding gaf, deze erbijgevoegd.

	Proefdier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
Assolant. Sur la rate, Par. 1801, gecit. n. Azzurrini en Massart.	Honden.	Waterig bloed.		
Bardeleben. diss. Berlijn 1841, gecit. n. Azzurrini en Massart.	Honden.	Geen bloedafwijkingen.		
M. Schiff. Arch. für Heilk. Bd. 3, gecit. n. Vulpius.	Katten.	Geen bloedafwijkingen.		
Simon en Hegar, Exstirpation der Milz an Menschen etc. Giessen, 1857, gecit. n. Azzurrini en Massart.	Honden.			Na 3 weken geen vermeerdering, na 8 en 10 weken wel vermeerdering.
F. Mosler. Pathol. u. Ther. der Leukaemie, 1872.	Honden.		Daling na ± 3 weken beginnend, gevolgd door langzame stijging, zoodat na ± 9 maanden de normale waarde weer wordt bereikt.	Geen vermeerdering.

	Proefdier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
Malassez en Picard. Gaz. médic. de Paris, 1878, pg. 317.	Honden.	Tijdelijke vermindering, sterker en langer durend dan die der roode bloedlichaampjes.	Lichte daling, na 1 maand weer verdwenen.	
Pouchet. Gaz. médic. de Paris, 1878.	Honden, katten, vogels, visschen.	Geen bloedafwijkingen.		
K. Winogradow. Centrbl. f. d. med. Wissensch. 1882, pg. 900.	3 honden.	Geringe vermindering.	Bij 2 in de eerste dagen daling, bij een van de 2 weer door stijging gevolgd, daarna bij alle 3 daling, die na 150—200 dagen haar maximum bereikte en dan weer langzaam verdween; in het 2e jaar na de splenectomie toename der mikrocyten.	Bij 2 honden vermeerdering, bij 1 hond vermindering.
G. Tizzoni. Arch. ital. de Biol. 1882, pg. 22, T. 1.	Honden.	Vlak na de miltwegneming kortdurige (1—2 dagen) toeneming, daarna bij oude honden sterke daling, pas na 3—4 maanden weer tot de normale waarde terugkeerend; bij jonge honden normale waarden, soms met lichte voorbijgaande daling in 't begin.		

	Proefdier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
Zezas. Arch. f. klin. Chir. Bd. 28, 1883, pg. 157 en 815.	Konijnen.		Na ± 4 weken beginnende vermindering, aanhoudend tot de 10e week, daarna langzame vermeerdering, totdat na ± 6 maanden de normale waarde weer wordt bereikt.	Vermeerdering met maximum na 2½ maand, daarna vermindering tot normale waarde na ± 6 maanden.
A. Tauber. Virch. Arch. Bd. 96, 1884, pg. 29.	Verschillende proefdieren.	Zeer anaemisch.	Roode bloedlichaampjes nemen af in aantal en worden kleiner.	Toeneming.
J. lockhart Gibson. Journ. of Anat. a. Physiol. V. 20, 1886, pg. 324 en 456.	Honden.		Vrij sterke daling, na ± 6 maanden weer tot normale waarde teruggekeerd.	Vermeerdering, soms later lichte vermindering.
Grigorescu. (1887) Arch. de Physiol. norm. et path. T. 23, 1891, pg. 561.	Hond.		Vermindering.	Vermeerdering.

	Proef-dier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
Kurloff. (1888).	Cavia's.			Stijging tot ± dubbele waarde. Eerst sterke lymphocytose in den loop van 't 1e jaar doorgaans weer verdwijnend; in 't 2e jaar sterke vermeerdering der polynucl. eosinoph. leukocyten. Vlak na de splenectomie kortdurende toeneming der polynucleaire pseudo-eosinophile leukocyten, geen vermeerdering der mononucleaire leukocyten en overgangsvormen.
de Renzi. Il Morgagni. 1890 I, gecit. n. Azzurrini en Massart.	4 Cavia's. 3 honden.	Langdurige afname.	Langdurige afname.	Voorbijgaande vermeerdering.
P. Emelianow [1]). Arch. des Scienc. biol. (St. Petersburg) T. 2, 1893, pg. 135.	Honden.		Lichte vermindering. (slechts kleine verschillen).	Plotselinge vermeerdering; aanvankelijk vermindering der lymphocyten, soms vrij sterk, daarna langzame stijging tot ver boven de normale waarde. Binnen 5—6 dagen sterke toename der mononucleaire leukoc. en overgangsvormen (soms wel 20 ×), daarna langzaam tot de norm dalende.

	Proefdier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
O. Vulpius. Beitr. zur. klin. Chir. Bd. 11, 1894, pg. 633.	Konijnen. Geit.	Roode bloedlichaampjes niet bleek; geen anaemie.	Voorbijgaande vermindedering van ten hoogste 20 %, niet langer dan 1 maand durend.	Tot dubbele waarde gestegen. Na 9 weken weer normaal.
U. Gabbi. Ziegl. Beitr. Bd. 19, 1896, pg. 647.	Konijnen. Cavia's.	Bij konijnen geen verandering. Bij cavia's direct na de wegneming stijging met ± 8.2 %, later daling, zoodat na ± 3 maanden de normale waarde weer bereikt wordt.	Bij konijnen geen verandering. Bij cavia's dadelijk na de wegneming vermeerdering, later terugkeer tot de normale waarde.	
J. Laudenbach. Arch. de Physiol. 1896, pg. 693, 1897, pg. 200, 385 en 398.	Honden.	Voorbijgaande vermindering, naar verhouding sterker dan die der roode bloedlichaampjes.	Voorbijgaande daling.	Geen afwijkingen.
		Deze afwijkingen beginnen reeds 4 dagen na de miltexstirpatie, bereiken na 3—4 maanden haar maximum en gaan dan langzaam terug.		

	Proef-dier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
N. Ouskow en A. Selinow.[1]) Arch. des Scienc. biol. (St. Petersburg) T. 5, 1897, pg. 1.	Honden.			Bij 8 honden lichte afname der lymphocyten, sterke toename der mononucleaire leukoc. en overgangsvormen, afname der polynucleaire cellen en bij 7 honden lichte afname der lymphocyten, lichte toename der mononucleaire leukoc. en overgangsvormen, afname der polynucleaire cellen. Bloedveranderingen na 2-4 maanden weer verdwenen.
N. S. Koroboff.[1]) Arch. des Scienc. biol. (St. Petersburg) T. 7, 1899, pg. 387.	Honden.			Bloedonderzoek ½ uur na de splenectomie, nu eens toeneming dan weer afneming. Vermindering der lymphocyten, vermeerdering der mononucleaire leukocyten en overgangsvormen; de polynucleaire cellen stijgen en dalen evenredig met het aantal leukocyten.
A. Pugliese en T. Luzzatti. Arch. ital. de Biol. T. 23, 1900, pg. 349.	Honden.	Vermindering.	Vermindering.	Vermeerdering.
D. N. Paton, G. L. Gulland en J. S. Fowler.[2]) Journ. of Physiol. V. 28, 1902, pg. 83.	Konijnen. Katten. Honden.	Geen afwijking.	Geen afwijking.	Geen afwijking van beteekenis, misschien een lichte daling der polynucl. eosinophile leukocyten.

	Proefdier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
Bathias. Thèse de Lyon, 1903, gecit. n. Azzurrini en Massart.	Konijnen.	Voorbijgaande afneming durende tot 15 à 20 dagen na de miltexstirpatie.	Voorbijgaande afneming durende tot 15—20 dagen na de miltextirpatie.	
Pianese. Lo Sperimentale. Ann. 57, 1903, gecit. n. Azzurrini en Massart.	Cavia's.	Geen afwijking.	Geen afwijking.	Duidelijke vermeerdering in de eerste 4 maanden, in 4—6e maand terugkeer tot de normale waarde. Bij jonge dieren gelijktijdige vermeerdering der lymphocyten, eosinophile en amphophile leukocyten. Bij volwassenen eerst toename der lymphocyten, daarna der eosinophile en amphophile leukocyten.
J. Nicolas en Dumoulin. C. R. Soc. de Biol. T. 56 I, pg. 1075, T. 56 II pg. 105, 1904.	Honden.	Voorbijgaande vermindering, langer van duur dan die der roode bloedlichaampjes.	Direct na de splenectomie vermindering, binnen 16—17 dagen terugkeer tot de normale waarde.	Langdurige vermeerdering, pas na maanden terugkeer tot de norm; onmiddellijke vermindering der lymphocyten, daarna tijdelijke toeneming gevolgd door sterke en langdurige afname. Polynucleaire cellen weinig veranderd. In 1 van de 2 gevallen duidelijke toeneming van de eosinophile cellen.

	Proef-dier.	Haemoglobinegehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
F. Azzurrini en G. Massart. Lo Sperimentale, Ann. 58, pg. 629. 1904.	Honden	Alleen den 1sten dag na de splenectomie vermeerderd, daarna weer normale waarden.		Reeds 24 uur na de splenectomie duidelijke vermeerdering, die enkele dagen (hoogstens 9) duurt, daarna afneming tot waarden, die bijna steeds iets hooger blijven dan de normale. Belangrijke vermeerdering der polynucl. leukocyten tot den 7—9en dag; daarna nemen zij langzaam in aantal af en blijven dan schommelen, maar steeds is hun aantal grooter dan normaal. De lymphocyten nemen den 1en dag af tot ½ à 1/9, daarna stijgt hun aantal langzaam om op verschillende tijden een maximum te bereiken; later blijft het schommelen, bij 2 honden over 't algemeen iets boven, bij 2 andere iets onder het oorspronkelijk bedrag. De groote mononucl. leukocyten zijn gedurende de eerste 24 uur verminderd, daarna nemen zij toe en blijven het eerste jaar door-

	Proef-dier.	Haemoglobinagehalte.	Roode bloedlichaampjes.	Witte bloedlichaampjes.
				gaans talrijker dan voor de splenectomie, doch vertoonen belangrijke schommelingen. Na 15 en 18 maanden was hun aantal bij alle 4 honden verminderd. Het aantal der overgangsvormen is na 1 dag bij 2 honden iets toegenomen, bij 2 andere iets afgenomen; daarna neemt het tot den 7–9^{en} dag toe om later weer te dalen tot waarden boven de normale. De polynucl. eosinoph. leukocyten zijn de eerste 24 uur of verdwenen of zeer sterk verminderd. Van af den 3^{en} dag beginnen zij toe te nemen, zoodat na 1 jaar hun bedrag hooger is dan normaal. Na 15 en 18 maanden zijn de waarden weer bijna normaal geworden.

1) Emelianow, Selinow, en Koroboff staan met Ouskow op streng monistisch standpunt. Zij vatten de verschillende witte bloedlichaampjes op als ontwikkelingsphasen van een en dezelfde celsoort en onderscheiden hiervan: *a. jonge vormen*, in hoofdzaak overeenkomende met de lymphocyten, *b. rijpe vormen*, waartoe zij de mononucleaire leukocyten en overgangsvormen rekenen, *c. oude vormen*, alle polynucleaire leukocyten omvattende.
Omtrent het onderzoek van Emelianow valt nog op te merken, dat zijne conclusies geheel niet overeenstemmen met de tabellen, waarin de uitkomsten van zijn bloedonderzoekingen staan opgeteekend.

2) Deze onderzoekers hebben hunne proeven met zeer veel zorg ingericht: zij kozen hunne proefdieren zoo mogelijk uit hetzelfde nest, bijvoorkeur van gelijk geslacht, en van ongeveer dezelfde grootte en zwaarte; een deel werd dan ontmilt en de andere als contrôledier gebruikt.

Lymphklier- en beenmergveranderingen.

Vooraf wil ik in 't kort een afwijking vermelden, die voor zoover ik heb kunnen nagaan, door MOSLER het eerst is beschreven. Bij de sectie van een hond, ongeveer 10 maanden na de splenectomie gedood, vond hij het hyperaemische net doorzaaid met linze- tot boongroote knobbels, die makroskopisch zeer veel op miltweefsel geleken, doch bij mikroskopisch onderzoek uit tumorweefsel bleken te bestaan: de diagnose werd gesteld op teleangiectatisch haemorrhagisch lymphoom. MOSLER achtte eenig verband tusschen het gemis van de milt en het optreden van deze tumoren onwaarschijnlijk, doch offerde voor alle zekerheid nog een hond op, die reeds 11 maanden zonder milt had geleefd en vond bij de sectie geen spoor van de bovengenoemde knobbels. Ik zou deze waarneming dan ook niet vermeld hebben, wanneer niet door andere onderzoekers iets dergelijks was beschreven.

TIZZONI zag bij een hond 54 dagen na de miltexstirpatie in het net talrijke bruinroode knobbeltjes van de grootte van een speldeknop tot een linze, die in geringer aantal ook op andere plaatsen van het peritoneum aanwezig waren; alleen op den linkerrand van het net trof hij 2 grootere aan, een zoo groot als een 2 centime-stuk en een zoo groot als een erwt. Met het bloote oog kon hij ongeveer 60 knobbeltjes tellen; hun consistentie was „dure et élastique comme celle de la rate normale". Op doorsnede zag hij pulpaweefsel gelijkende op dat van de milt en enkele Malpighi-sche lichaampjes; mikroskopisch werden er behalve de gewone miltbestanddeelen ook kernhoudende roode bloedlichaam-

pjes aangetroffen. Bij een anderen hond, $3^1/_2$ maand na de splenectomie opgeofferd, trof hij iets dergelijks aan; de knobbeltjes wisselden hier van speldeknop- tot erwtgrootte, en op een paar plaatsen waren kleine tot grootere klompjes samengesmolten. Tizzoni beschouwde deze lichaampjes als nieuw gevormde miltjes „nodules de rate de nouvelle formation", daar zij zich van bijmilten zoowel door aantal als door localisatie onderscheidden. Bij vele normale honden kon hij deze knobbeltjes niet aantoonen, doch wel bij 4 honden met een splenitis chronica interstitialis, eenmaal zelfs ten getale van 262. Hij neemt aan, dat door het pathologische proces in de milt hare functie voor een groot deel opgeheven zou zijn, zoodat het resultaat „une sorte de splénotomie naturelle plus ou moins complète" is. De nieuwvorming van miltweefsel zou dan gelijken tred houden met de afwijkingen in het orgaan. Mikroskopisch verschilden deze knobbeltjes echter van die, welke na de splenectomie optraden, daar zij in den regel alleen uit pulpaweefsel bestonden; slechts dan, wanneer het proces zeer ver was voortgeschreden, werden in enkele knobbeltjes Malpighi-sche lichaampjes en kernhoudende roode bloedlichaampjes aangetroffen. Tizzoni acht dit verschil waarschijnlijk afhankelijk van het feit, dat bij exstirpatie de functie der milt in eens in haar geheel wordt opgeheven, terwijl dat in het tweede geval langzamerhand geschiedt.

Ook Griffini vond bij honden, waarbij hij een stuk van de milt had weggenomen, af en toe de beschreven knobbeltjes, welke waarneming bij een later onderzoek, dat hij te zamen met Tizzoni verrichtte, bevestigd werd.

Een geheel ander standpunt neemt Foa in. In de

eerste plaats kon hij de boven vermelde gezwelletjes aantoonen bij 6 honden, wier milt volkomen normaal en zonder eenige vergroeiing was, en in alle gevallen, waar hij ze na de splenectomie aantrof, bestonden zij ook reeds daarvoor, waarvan hij zich door nauwkeurige inspectie van het net tijdens de laparotomie had overtuigd. Wel merkte hij op, dat, wanneer bij een hond met dergelijke lichaampjes de milt werd weggenomen, er een lichte vergrooting optrad juist van die knobbeltjes, die in de buurt van de milt waren gelegen, ten gevolge van een „infiltration abondante de sang dans l'épaisseur de leurs tissus"; de verder afgelegene bleken volkomen onveranderd, zelfs na langen tijd. Kernhoudende roode bloedlichaampjes werden er slechts zelden in aangetroffen.

Eenigen tijd later heeft Tizzoni deze kwestie nog eens bij miltlooze konijnen nagegaan, zonder een spoor van nieuwgevormd miltweefsel te vinden.

Nog tweemaal vond ik de bovengenoemde afwijking beschreven, ten eerste door Kostjurin, die bij een miltloozen hond een nieuwvorming van miltweefsel in het groote net waarnam en ten tweede door Laudenbach, die 85 dagen na de splenectomie bij een hond, aan wien hij kort na de operatie ruim een derde van de vermoedelijke hoeveelheid bloed (berekend op $^1/_{13}$ van het lichaamsgewicht) had afgetapt, op de plaats van den miltsteel ongeveer 20 donkerroode knobbeltjes vond, niet grooter dan een erwt; hierin kon hij kernhoudende roode bloedlichaampjes aantoonen.

Locale regeneratie van de milt wordt enkele malen vermeld, o. a. door Laudenbach bij een hond en door Eternod bij een vos; bij dit dier, dat 161 dagen na de miltwegname stierf, bestond in het ligamentum

gastro-renale dicht bij de groote curvatuur een plat ovaal lichaampje, dat behalve daar, waar het tegen het subsereuze vet aanlag, door een duidelijke kapsel was omringd en mikroskopisch den bouw van miltweefsel vertoonde.

Alle andere onderzoekers zwijgen over dergelijke afwijkingen, terwijl zij, die er speciaal naar zochten, ze nooit hebben kunnen aantoonen. (CERESOLE bij konijnen).

Ook ik heb bij de secties van verschillende normale en miltlooze honden nooit eenig spoor van nieuwvorming van miltweefsel gezien, noch in de buurt van den miltsteel, noch in het net. Over de beteekenis van dit verschijnsel en zijn eventueelen samenhang met de miltwegneming zou ik mij dus geen oordeel durven vormen.

Zooals ik vroeger heb vermeld, zijn bij den ontmilten mensch in enkele gevallen lymphklierzwellingen waargenomen, doch in vele ontbraken ze. De mogelijkheid bleef echter open, dat de vergrooting zich tot die groepen had beperkt, die door hun diepere ligging minder goed voor het onderzoek toegankelijk waren. Het dierexperiment, waarbij deze moeilijkheid wegviel, scheen aangewezen om deze vraag op te lossen, doch het heeft slechts voor een klein deel aan deze verwachting beantwoord.

Reeds aan CZERMAK [1]) was het opgevallen, dat na verwijdering van de milt de retroperitoneale en mesenteriale lymphklieren dikwijls sterk aanzwollen en deze waarneming werd door anderen bevestigd (TIEDEMANN [1]), HYRTL [1]), FÜHRER en LUDWIG [1]), EBERHARD en GERLACH [1])). Daarentegen kon BARDELEBEN geen afwijkingen in de organen bij zijn miltlooze honden constateeren, terwijl ROBIN [2]) en SCHIFF [3]) de door vorige onderzoekers waar-

[1]) gecit. n. MOSLER.
[2]) gecit. n. VANVERTS.
[3]) gecit. n. VULPIUS.

genomen klierzwellingen opvatten als een gevolg van de na de operatie opgetreden peritonitis. Mosler, die de voorzorg nam om tegelijk met een miltloozen hond steeds ter contrôle een normalen hond op te offeren, vond in het meerendeel der gevallen de lymphklieren van gewone grootte; slechts dan, wanneer na de splenectomie ernstige peritonitische verschijnselen waren opgetreden en het dier kort daarna was bezweken, werd uitgebreide zwelling der mesenteriale klieren waargenomen.

Tizzoni merkte bij zijn honden een zwelling van de abdominale en thoracale kliergroepen op, doorgaans links sterker dan rechts en des te duidelijker, naarmate de splenectomie korter was geleden. Bovendien trof hem de roode kleur van het merg, die bij histologisch onderzoek bleek te berusten op een overvulling der sinussen met roode bloedlichaampjes en met pigment en erythrocyten bevattende cellen. Als de oorzaak beschouwt hij de door de splenectomie teweeg gebrachte traumatische laesie. Bij miltlooze konijnen vond hij geen afwijkingen aan de lymphatische organen.

Bij een hond van Winogradow waren 132 dagen na de splenectomie de meeste lymphklieren, vooral die in hals, lies en mesenterium zeer groot, week en sappig, met donker- of lichtrood gekleurde schors. Bij 2 andere honden, 517 en 760 dagen na de miltwegneming gedood, waren de afwijkingen vrijwel dezelfde, alleen was de consistentie iets vaster en de tint meer bruinrood.

In tegenstelling met Tizzoni vond Zesas wel lymphklierafwijkingen bij miltlooze konijnen; hij beschrijft ze aldus: na 1 week (1 konijn) lichte vergrooting der mesen-

teriale lymphklieren met normale kleur en consistentie, na 4 weken (2 konijnen) mesenteriale en bronchiale klieren sterk gezwollen, donker van kleur, bloedrijk en iets harder dan normaal, na 17 weken (2 konijnen) sterke zwelling van dezelfde kliergroepen, gepaard met hyperaemie, sterke pigmentatie en harde consistentie, na 16 maanden (1 konijn) slechts onbeduidende vergrooting der mesenteriale klieren, waarvan de consistentie normaal, de kleur nog iets te donker is.

In het afschraapsel van de misschien iets gezwollen mesenteriale lymphklieren van 2 miltlooze honden meende LOCKHART GIBSON talrijke normoblasten te zien, doch ik wees er reeds op, dat met de door hem gebruikte kleuring lymphocyten en kernhoudende roode bloedlichaampjes niet scherp te scheiden zijn.

Aan de klierzwellingen, die GRÜNBERG bij miltlooze katten zag optreden, mag niet veel beteekenis worden gehecht, daar zijn dieren alle kort na de operatie (binnen 3—5 dagen) stierven. Bij 1 hond en 3 witte ratten, respectievelijk 23, 10, 17 en 21 dagen na de splenectomie onderzocht, vond hij eveneens duidelijk lymphkliervergrooting, evenals bij 3 konijnen, 3 honden en 1 kat, aan wie hij na de operatie één- of meermalen bloed had ontnomen. In de kiemcentra der follikels en ook in de mergstrengen trof hij talrijke mitosen aan en in een paar gevallen meende hij in sneden van de lymphklieren normoblasten te kunnen herkennen; vreemd is het echter, dat hem dit in uitstrijkpræparaten niet mocht gelukken.

Volgens KURLOFF zou „bei milzlosen Meerschweinchen sich eine mehr oder minder lange Zeit nach der Operation eine nicht sehr grosse Hypertrophie und Hyperplasie

der Lymphdrüsen, hauptsächlich der mesenterialen und retroperitonealen entwickeln".

Dat VULPIUS bij zijn miltlooze geiten en konijnen tijdens het leven geen vergroote lymphklieren kon voelen, bewijst niet veel; van meer belang is het, dat bij 2 konijnen, die 5 maanden na de miltwegneming gedood werden, zoowel lymphklierzwelling als nieuwgevormd miltweefsel ontbraken, volkomen in overeenstemming met de resultaten van CERESOLE bij 10 konijnen, die op verschillende tijden na de splenectomie, wisselende van 1 tot $7^1/_2$ maand, gedood werden: „les ganglions lymphatiques des divers groupes mésentériques, axillaires, inguinaux, n'ont jamais présenté aucune modification (hypertrophie, coloration brune) contrairement à ce qu'ont admis bien des auteurs pour d'autres animaux".

Bij verreweg de meeste honden van LAUDENBACH was van eenigen invloed van de miltexstirpatie op de lymphklieren niets te bespeuren. Slechts wanneer na de splenectomie één- of meermalen een vrij aanzienlijke hoeveelheid bloed was onttrokken, werd een lichte klierzwelling waargenomen. De sterke vergrooting der inguinale klieren bij een dezer dieren stond waarschijnlijk in verband met de nabijgelegen wonden, waarlangs de arterie, waaruit het bloed was afgetapt, was blootgelegd.

Tijdens het leven gingen AZZURRINI en MASSART nauwkeurig de inguinale, axillaire en cervicale lymphklieren hunner miltlooze honden na met negatief resultaat. Na den dood zagen zoowel deze als de inwendig gelegen klieren er precies uit als die der contrôlehonden.

GROSSENBACHER en ZIMMERMANN, die den invloed der miltexstirpatie op de ijzerstofwisseling onderzochten, deelen

eveneens mede, dat de lymphatische organen hunner honden na 11 maanden geen afwijkingen vertoonden.

Dat na vergiftiging met phenylhydrazine (konijnen) of toluyleendiamine (honden) de organen van miltlooze dieren niet verschillen van die van normale blijkt uit een mededeeling van PATON en GOODALL.

Ook over de vraag of na de splenectomie in het beenmerg veranderingen optreden is het laatste woord nog niet gesproken. Toen MOSLER de gevolgen der exstirpatie bij honden naging, had NEUMANN pas kort te voren medegedeeld, dat hij in 't beenmerg talrijke kernhoudende roode bloedlichaampjes gevonden had en BIZZOZERO had deze waarneming bevestigd. Het scheen MOSLER toen van belang ook het beenmerg zijner honden te onderzoeken en met dat doel zond hij de beenderen van een paar zijner proefdieren aan NEUMANN. Nadat in het merg van twee honden, die pas kort de milt misten, geen afwijkingen van eenig belang konden worden vastgesteld, kreeg NEUMANN nog de beenderen van een hond, die reeds zes maanden zonder milt geleefd had, ter onderzoek. Hierbij vond hij, dat naast een sterke vermindering van het vet „das Mark vielmehr einen rothen, schmierigen Brei darstellte, dem jeder Zusammenhang fehlte" en hij zegt verder, dat het in vele opzichten geleek op leukaemisch merg, alleen met dit verschil, dat het laatste geel en het onderzochte rood was.

Volgens TIZZONI zouden bij den hond na miltexstirpatie de volgende veranderingen optreden: eerst een functioneele hyperaemie, daarna een resorptie van het vet uit het gele beenmerg en vervanging door rood merg, waarin dan aanvankelijk de bloedvernielende en later de bloedvormende functie zou overwegen. Ook bij ontmilte konijnen

vond hij in 't diaphysaire merg der lange pijpbeenderen teekenen van verhoogde functie, n.l. meer kernhoudende roode bloedlichaampjes dan normaal en kerndeelingsfiguren.

Winogradow is niet al te uitvoerig in zijn beschrijvingen, doch wel is eruit op te maken, dat hij bij zijn dieren geen overeenstemmende resultaten kreeg; terwijl bij een zijner miltlooze honden het merg der lange pijpbeenderen sappig en week en licht- of donkerrood was gekleurd, werd bij een tweeden hond in hoofdzaak geel beenmerg gevonden „Und nur in den peripherischen Schichten an der Grenze der Knochenrinde (im Oberarm und Oberschenkel) bewahrte es teilweise den Charakter des roten Knochenmarkes".

Emelianow, een aanhanger van de Ouskow'sche indeeling der leukocyten, onderzocht bij honden op verschillende tijden na de splenectomie het beenmerg; hij maakte niet alleen uitstrijkpraeparaten, doch ook coupes van stukjes merg, die hij na openbeitelen van het femur uit de mergholte haalde. Ik geef hier zijn conclusie weer, doch moet bekennen, dat zij mij niet duidelijk is: „que les éléments de la moelle des os prennent un autre caractère après l'extirpation de la rate. Si à l'état normal, les globules blancs, faisant partie de la moelle des os, renferment de l'hémoglobine dans leur protoplasma et présentent différentes formes de transition aux globules rouges — après l'extirpation de la rate ces globules s'accumulant dans la moelle des os, ne changent pas de caractère et ne présentent, pendant les premiers jours après l'opération, que les phénomènes d'une maturation progressive".

Terwijl Lockhart-Gibson bij zijn miltlooze honden een deel van het gele beenmerg van humerus- en femurschaft in rood veranderd vond, kon Freiberg slechts

een lichte vermindering van de vorming der roode bloedlichaampjes vaststellen, die bij konijnen zelfs nog ontbrak.

Hierin wordt hij gesteund door de uitkomsten van CERESOLE, die vond, dat het beenmerg van zijn gezond gebleven miltlooze konijnen in geen enkel opzicht verschilde van dat van normale dieren van denzelfden leeftijd.

EIGEN ONDERZOEKINGEN.

Daar ik mijn onderzoekingen in hoofdzaak bij honden verrichtte, wil ik eenige opmerkingen over de morphologie van het hondenbloed en over de wijze, waarop ik het onderzocht, doen voorafgaan.

Het bloed werd ontnomen aan het oor, nadat de huid met aether was ontvet. Om allen invloed van de spijsvertering buiten te sluiten, werden de dieren steeds 's morgens minstens 15 uur na den laatsten maaltijd onderzocht.

Het haemoglobinegehalte werd bepaald met den haemometer van SAHLI. Voor de telling der roode bloedlichaampjes werd het bloed met HAYEM'*sche* vloeistof verdund en het gewone telapparaat van THOMA-ZEISS gebruikt. Voor de witte bloedlichaampjes werd de vloeistof van TÜRK als verdunningsvloeistof genomen, en steeds de door TÜRK gewijzigde telkamer gekozen, waarbij het verdeelde oppervlak 9 mM^2. groot is en dus veel meer leukocyten geteld kunnen worden, vooral wanneer men, zoo als ik altijd deed, de heele kamer telt.

Bij het maken der praeparaten werd het bloed op objectglazen uitgestreken met dekglaasjes, zoodanig

dat steeds de druppel achter het dekglaasje aan werd gesleept. De praeparaten werden dan gefixeerd, gekleurd en om de onderlinge verhouding van de verschillende soorten van witte bloedlichaampjes vast te stellen, werden met behulp van een beweegbare objecttafel 1000 leukocyten geteld en geïdentificeerd.

In hoofdzaak werden de kleuringsmethoden volgens Giemsa en volgens May-Grünwald gebruikt. Bij de eerste werd het praeparaat, dat gedurende 3 minuten of langer in methylalcohol was gefixeerd, met de 15 tot 20 maal verdunde kleurstof van Giemsa (Grübler) gedurende 20—40 minuten gekleurd; de verdunning en den duur der inwerking koos ik steeds zoo, dat onder die voorwaarden in menschenbloed de neutrophile granula goed werden getingeerd.

Bij de kleuring van May-Grünwald, die dikwijls in de wijziging volgens Assmann werd aangewend, deed ik de ervaring op, dat de verschillende van Grübler betrokken fleschjes onderling en hetzelfde fleschje op verschillende tijden niet even werkzaam waren. Soms kreeg ik met de oorspronkelijke methode (bedekken van het ongefixeerde praeparaat met een laag onverdunde kleurstof, na 3—5 minuten verdunnen met een gelijke hoeveelheid gedestilleerd water, nog 5 minuten kleuren, afspoelen, drogen) goede resultaten, dan weer waren de kernen zoo zwak blauw, dat vooral de ongekorrelde cellen niet met zekerheid te herkennen waren. Juist dan was de wijziging van Assmann van veel nut; het ongefixeerde praeparaat werd in een Petri'sch schaaltje gelegd en met een dikke laag kleurstof bedekt, na 3—5 minuten overgoten met 20 cM^3. gedestilleerd water, waaraan 5 druppels van een oplossing van kaliumcarbonaat $^1/_{1000}$ waren toegevoegd;

door schudden van het schaaltje werden de vloeistoffen goed gemengd en na 5 minuten het praeparaat eruitgenomen en zonder afspoelen tusschen filtreerpapier gedroogd. Soms was bij toevoeging van wat minder kaliumcarbonaat de kleuring nog mooier en het was dan noodzakelijk aan een paar proefpraeparaten de optimale hoeveelheid vast te stellen.

In den beginne kleurde ik ook nog wel met haemateïne en eosine of met haemateïne en pikrinezuur, doch daar deze methoden in verschillende opzichten bij de andere achterstaan, heb ik ze later niet meer gebruikt.

Het aantal roode bloedlichaampjes bij den hond vertoont belangrijke verschillen, veel grooter dan die, welke men onder normale omstandigheden bij den mensch aantreft; ik laat hier enkele cijfers uit de litteratuur volgen:

	Aantal honden.		Gemiddeld.
Tallqvist . . .	9 ♂	6.494.000— 8.720.000	7.560.000
	5 ♀	6.440.000— 7.604.000	7.060.000
Otto	17	4.039.000— 8.977.000	6.022.500
Biondi	5	5.780.000— 6.700.000	6.244.000
Popoff		6.500.000— 8.000.000	
Rieder	4	6.250.000— 8.500.000	7.275.009
Hayem	20		6.650.000
Zenoni			6.150.000
Buntzen	10	6.000.000— 9.000.000	7.500.000
Engelsen. . . .	3		7.650.000
Reckzeh . . .	10 ♂	5.000.000— 7.650.000	6.000.000
	2 ♀	5.200.000— 7.100.000	

	Aantal honden.		Gemiddeld.
Emelianow. . .	14	5.600.000— 7.800.000	—
Baumann	13	6.370.000—10.000.000	—
Nicolas en Dumoulin . .	2	4.200.000— 6.450.000	—
Biedl en Decastello .	—	5.000.000— 6.000.000	—
Azzurrini en Massart . . .	4	6.350.000— 6.975.000	—
Crescenzi . . .	—	4.940.000— 8.360.000	—

Ik vond zelf de volgende waarden:

14 ♂ hoogste aantal 7.400.000.
laagste „ 4.800.000.

Gemiddelde uit 30 tellingen bij 14 mannetjes: 6.000.000.

4 ♀ hoogste aantal 7.700.000.
laagste „ 5.200.000.

Gemiddelde uit 6 tellingen bij 4 wijfjes: 6.000.000.

Gemiddelde uit 36 tellingen bij 18 honden (♀ en ♂) . . . . . 6.000.000.

De roode bloedlichaampjes van den hond zijn iets kleiner dan die van den mensch. Pekelharing geeft als gemiddelden diameter van de erythrocyten van den mensch 7.74 μ en van die van den hond 7.3 μ.

Uit de kleurstofmengsels nemen zij goed de eosine op, doch onderscheiden zich toch in tint iets van de menschelijke erythrocyten. Merkwaardig is, dat bij normale honden in het bloed nog al eens kernhoudende roode bloedcellen voorkomen; deze zijn meestal ongeveer even groot als die zonder kern, de kern is klein en uiterst

rijk aan chromatine, het protoplasma dikwijls licht metachromatisch. Ook door andere onderzoekers is dit waargenomen. Azzurrini en Massart vonden ze bij een hunner honden vrij geregeld, Baumann bij 10 van 13 honden, terwijl Biedl en Decastello vermelden, dat zij bij normale honden niet zelden kernhoudende roode bloedlichaampjes van normoblastisch type aantroffen.

Bij 31 bloedonderzoekingen bij 17 normale honden vond ik 15 maal kernhoudende roode bloedlichaampjes bij 7 honden, doch nooit meer dan 15 op de 1000 leukocyten (in uitstrijk-praeparaten geteld). Bij den contrôle-hond met de proeflaparotomie zag ik bij 3 onderzoekingen voor de operatie 3 maal normoblasten en bij 9 onderzoekingen erna 5 maal.

Bloedplaatjes treft men nu eens apart dan weer in hoopjes bij elkaar liggende aan. In met Giemsa gekleurde praeparaten ziet men ze als onregelmatige, roode lichaampjes in een helder, scherp omgrensd, ovaal hofje. Bij May-Grünwald-tinctie is geen hofje waarneembaar, zij doen zich dan als grijs-blauwe vlokjes voor.

Nog meer dan die der roode loopen de cijfers van het aantal witte bloedlichaampjes uiteen. Toch behoeft het geen betoog, dat het daarom nog niet aangaat om, zooals Selinow en Ouskow, de honden te scheiden in „des chiens normaux, leukocyteux en hyperleukocyteux".

De verschillende schrijvers geven volgende waarden op:

	Aantal honden.		Gemiddeld.
Tallqvist . . .	15	8100—15.800	12.400
Rieder	—	—	8.500
Popoff	—	9000—11.000	—
Zenoni	—	—	7.000
Biondi	—	—	6.700
Engelsen. . . .	—	—	13.800
Hayem	—	—	10.000
Reckzeh	—	6600—15.800	—
Baumann	13	6250—11.100	—
Winogradow .	14	5280—37.100	14.580
Emilianow . . .	14	5200—15.000	—
Sélinow en Ouskow . . .	27	6200—19.500	—
Koroboff . . .	8	5000—17.800	—
Biedl en Decastello .	—	—	12.000
Nicolas en Dumoulin . .	—	8200—12.940	—
Azzurrini en Massart . . .	—	7714—11.822	—
Crescenzi . . .	—	7830—16.780	—
Dobbertin . . .	—	7200—11.500	8.902

Mijn eigen cijfers zijn de volgende:

bij mannetjes . . hoogste aantal 31.900.
laagste aantal 6.100.

Gemiddelde uit 30 tellingen bij 14 mannetjes . 14.000

bij wijfjes. . . . . hoogste aantal 18.400.
laagste aantal 6.200.

Gemiddeld uit 6 tellingen bij 4 vrouwtjes 10.800
Gemiddeld uit 36 tellingen bij 18 honden (♀ en ♂) . 13.500

De opgaven over de procentische verhouding der leukocytensoorten verschillen reeds hierin, dat niet allen dezelfde vormen onderscheiden. Geheel terzijde laat ik hier de cijfers der Russische onderzoekers, die de indeeling van Ouskow in jonge, rijpe en oude vormen gevolgd hebben. Bij de anderen worden vooral de lymphocyten, mononucleaire leukocyten en overgangsvormen verschillend ingedeeld; sommige onderscheiden groote en kleine lymphocyten en daarnaast mononucleaire leukocyten, andere rekenen de mononucleaire tot de groote lymphocyten, derden vermelden de overgangsvormen in 't geheel niet.

Tallqvist en Willebrand vonden de volgende verhoudingen:

polynucl. neutroph. leukocyten.	70—80 %
„ acidoph. „	4— 8 %
groote mononucl. leukoc. en overgangsvormen	10—15 %
lymphocyten	5—10 %
mestcellen	tot ½ %

Vooral wat betreft de lymphocyten en de mononucleaire leukocyten verschillen de waarden van Reckzeh hiervan:

polynucl. neutroph. leukocyten	70—80 %
kleine lymphocyten	8½—16 %
groote „	3—4 %
groote mononucl. leukocyten	tot ½ %
overgangsvormen	2—7½ %
eosinophile leukocyten	tot 5 %

geen mestcellen — geen myelocyten.

Bij jonge honden (tot een paar weken oud) is volgens Reckzeh het aantal witte bloedlichaampjes hooger dan

bij volwassenen, terwijl procentisch de lymphocyten overwegen.

Biedl en Decastello onderscheiden:

polynucl. neutroph. leukocyten . . . . . 75 %
overgangsvormen . . . . . 5.8 %
mononucleaire leukocyten . . . . . 15.8 %
polynucl. eosinoph. leukocyten . . . . . 3.4 %.

Zij voegen hier echter aan toe, dat sterke afwijkingen van deze gemiddelde waarden, zoowel naar boven als naar beneden, voorkomen.

Een veel hooger aantal lymphocyten vindt men opgegeven bij Dobbertin:

neutroph. polynucl. leukoc. + overgangsvormen	50—75 %	64 %
lymphocyten	22—49 %	33½ %
polynucl. eosinoph. leukocyten. .	1—5 %	2½ %

(de laatste cijfers zijn de gemiddelde uit 25 tellingen bij 25 honden, allen ouder dan 1½ jaar). Bij jonge honden vond hij evenals Reckzeh meer witte bloedlichaampjes per mM³. en een overwegen der lymphocyten ten opzichte van de polynucleaire cellen (lymphoc. 53 %, polynucl. + overgangsv. 46 %).

Veel sterker nog zijn de schommelingen, die Crescenzi aantrof bij zijn honden:

polynucleaire leukocyten . . . . . 65.5—85.5 %
(zelfs bij een en hetzelfde proefdier vond hij deze verschillen).

lymphocyten	5.8—33.7 %
mononucl. leukocyten	0.2— 1.7 %
overgangsvormen	2.1—17.5 %
polynucl. eosinoph. leukocyten	1.4— 5.8 %

Zoowel in de indeeling der soorten als in de gevonden

waarden, verschillen de cijfers van KLIENEBERGER en CARL weer van die van CRESCENZI.

polynucl. neutroph. leukocyten. . . .	42 —70	%
kleine lymphocyten.	11 —43	%
groote lymphocyten	4 — 7	%
overgangsvormen	$^1/_3$— $2^2/_3$	%
polynucl. eosinoph. leukocyten. . . .	$4^1/_2$—$11^1/_2$	%
mestcellen	— $^1/_3$	%

Aan de door mij gevonden cijfers wil ik een enkele opmerking doen voorafgaan over de leukocyten van den hond, die wel is waar in hoofdzaak met die van den mensch overeenkomen, doch in kleinigheden ervan verschillen, kleinigheden, waarover juist de meeningen der onderzoekers, die hierover hebben gewerkt, uiteenloopen.

Men kan dan onderscheiden:

Lymphocyten:

Deze gelijken sprekend op die van den mensch; de ronde, soms licht ingekerfde, of afgeplatte kern kleurt zich sterk en wordt omgeven door een smallen zoom van licht basophiel protoplasma met een dikwijls uitgerafelden of onregelmatig gekartelden rand. Bij GIEMSA-kleuring ziet men nu en dan in het protoplasma azurophile korrels, wisselend in grootte en in aantal; ik kreeg den indruk, dat azurophiel gekorrelde lymphocyten bij den mensch talrijker zijn dan bij den hond. Bij MAY-GRÜNWALD-kleuring daarentegen kan men soms een fijn basophiel reticulum in het protoplasma onderscheiden, dat dikwijls in de peripherie duidelijker is dan in de vlak om de kern gelegen laag.

Naast deze cellen, die doorgaans zoo groot als of iets grooter dan een rood bloedlichaampje zijn, vindt

men grootere met zich minder sterk kleurende kern en breeder protoplasma, dat bijna geen basische kleurstof meer opneemt. Tusschen deze 2 vormen bestaat een reeks van geleidelijke overgangen.

Polynucleaire neutrophile leukocyten.

Deze cellen zijn iets grooter dan de roode bloedlichaampjes. De veel kleurstof opnemende kern heeft den vorm van een in elkaar gekronkelde of geslingerde streng. Het scheen mij toe, dat kernfiguren, waarbij de verschillende brokstukken òf gescheiden òf nog slechts door smalle draadjes zijn verbonden, bij den mensch talrijker zijn dan bij den hond.

Over de granulaties in het protoplasma wordt verschillend geoordeeld. HIRSCHFELD vond bij triacied-kleuring in een deel der cellen het protoplasma gevuld met een uiterst fijne, zeer dichte korreling, van dezelfde tint als de menschelijke neutrophile granula en daarnaast cellen, waarvan hij niet met zekerheid kon uitmaken of korreling al of niet aanwezig was en ten 3e cellen met volkomen homogeen protoplasma. TALLQVIST en WILLEBRAND kwamen in hoofdzaak tot dezelfde conclusie; ook zij vonden in sommige cellen een tamelijk dichte, stoffijne, roodviolette korreling, die in andere cellen of in 't geheel niet of slechts in een deel van het protoplasma zichtbaar was. Bij andere kleuringen was het protoplasma homogeen met een lichte affiniteit voor zure kleurstoffen.

Ook volgens PATON, GULLAND en FOWLER vertoonde een deel der polynucleaire cellen zeer fijne granula, een ander deel niet. BIEDL en DECASTELLO daarentegen vermelden, dat het hen na langdurige thermische fixatie

en bij gebruik van oudere triacied-oplossingen gelukte een dichte fijne korreling in alle cellen aan te toonen. Wanneer niet lang genoeg gefixeerd werd, zouden de korrels in de kleurstof oplossen en zoodoende aan het protoplasma een diffuus violette kleur verleenen. Crescenzi kon dit niet bevestigen; in praeparaten gedurende wisselenden tijd en bij verschillende temperaturen gefixeerd en daarna korter of langer met triacied gekleurd, kon hij nimmer de door Biedl en Decastello beschreven korreling waarnemen. Bij Chenzinsky-kleuring deed het protoplasma zich als een homogene, bleeke schijf voor, die slechts weinig bij de omgeving afstak.

In mijn eigen praeparaten kon ik in een deel der polynucleaire leukocyten met zekerheid granula aantoonen; vergelijkend onderzoek van menschen- en hondenbloed bracht mij echter tot de overtuiging, dat deze korrels in de beide bloedsoorten verschillen.

In triacied-praeparaten ziet men een fijne, dichte, bleekrose korreling, steeds veel zwakker gekleurd dan de neutrophile granula in op gelijke wijze behandelde praeparaten van menschenbloed. Evenals Hirschfeld trof ik cellen aan, waarvan niet met zekerheid uit te maken was of het protoplasma al dan niet gekorreld was. Bij Giemsa-kleuring vertoont zich het protoplasma als een bleeke, homogene schijf, die weinig bij de omgeving afsteekt, doch waarvan bij oppervlakkig en dieper instellen van het mikroskoop toch de grens duidelijk zichtbaar is. Slechts bij uitzondering kon ik in enkele cellen een bleekroode, fijne granulatie onderscheiden, terwijl in menschenbloed de korrels violetblauw worden. Het verschil is in praeparaten volgens May-Grünwald of Assmann eveneens duidelijk: bij den mensch een scherp

zichtbare, roode, dichte korreling, bij den hond een wazige, zwakrood gekleurde.

Bij dubbelkleuring met haemateïne-eosine of haemateïne-pikrinezuur blijft het protoplasma homogeen en neemt een weinig van de zure kleurstof op. Na zoogenaamde vitale kleuring (met brillantkresylblauw) zijn daarentegen de korrels duidelijk zichtbaar en eveneens in praeparaten van versch bloed. In deze laatste was na eenigen tijd ook de kern goed te onderscheiden. Op de verwarmde voorwerptafel in den hangenden druppel vertoonen deze cellen duidelijke amoeboiede bewegingen.

Polynucleaire eosinophile leukocyten.

Met de opgave van Emelianow, dat bij den hond eosinophiel gekorrelde leukocyten niet of slechts hoog zelden voorkomen, kan ik mij niet vereenigen. Met alle door mij gebruikte kleuringen (Giemsa, May-Grünwald, triacied, haemateïne-eosine of haemateïne-pikrinezuur) kon ik ze duidelijk aantoonen.

De kern is doorgaans wat minder compact en minder rijk aan chromatine dan die der andere leukocyten en neemt dus ook minder kleurstof op. De granula vertoonen kleine verschillen met de eosinophile korrels van den mensch; zij zijn niet zoo mooi glanzend rood en verschillen meer in aantal en grootte en juist de grootere korrels zijn dikwijls slechts bleek gekleurd en maken den indruk gezwollen te zijn. Af en toe ziet men in het protoplasma (ook in May-Grünwald-praeparaten) ronde openingen, als of de korrels eruit gevallen waren. Volgens Hirschfeld zouden de acidophile korrels uit hondenbloed meer aurantiophiel dan eosinophiel zijn;

misschien hangt dit met de bovenvermelde kleuringsverschillen samen.

Ook in het versche, ongekleurde bloed kan men deze cellen dadelijk aan de groote, glanzende, sterk lichtbrekende korrels herkennen, die soms onderling in grootte verschillen; wanneer deze cellen bij 37^0 worden bekeken, vertoonen zij eveneens duidelijke amoeboiede bewegingen.

Polynucleaire basophile leukocyten (*mestcellen*).

Zij zijn in hondenbloed uiterst zeldzaam. Zelfs in volgens MAY-GRÜNWALD gekleurde praeparaten, waarbij toch de basophile korrels voortreffelijk getingeerd worden, zag ik ze slechts bij hooge uitzondering; over kernvorm en den verderen bouw heb ik mij dus geen voldoend oordeel kunnen vormen en bij het opmaken der leukocyten-formules heb ik aan de mestcellen geen aparte plaats ingeruimd en de hoogst enkele, die ik tegenkwam, niet medegeteld.

Mononucleaire leukocyten en overgangsvormen.

De op verschillende plaatsen ingebochte of worst- of hoefijzervormige, of drielobbige kern van deze vrij groote cellen is veel minder compact en veel armer aan chromatine dan die der polynucleaire neutrophile leukocyten; met GIEMSA wordt zij dan ook bleeker gekleurd. Het zwak basophile protoplasma wordt dan grijs en dikwijls bevat het enkele fijne, onderling in grootte verschillende, azurophile korrels, die bij voorkeur in de concaviteit van de kern zijn gelegen. Ook met MAY-GRÜNWALD wordt de kern zwak gekleurd en is niet scherp van het lichtgrijsblauwe protoplasma, waarin ik nooit neutrophile granula kon zien, te onderscheiden.

Toen ik reeds eenigen tijd met mijn onderzoek bezig was [1]), werd het mij duidelijk, dat ook bij normale honden in het bloed nog een celvorm in gering aantal voorkomt, die niet bij een der vorige groepen kon worden ingedeeld, doch sprekend gelijkt op de door TÜRK beschreven *„Reizungsformen"*.

Groote mononucleaire cellen met sterk basophiel protoplasma (Reizungsformen van Türk).

De omvang van deze cellen verschilt onderling nog al; doorgaans zijn ze wat grooter dan de polynucleaire leukocyten, doch ook treft men veel grootere vormen aan. De ronde of ovale, soms meer of minder diep ingebochte kern bevat vrij veel chromatine en kleurt zich met GIEMSA iets lichter dan die der polynucleaire neutrophile leukocyten. Het verschillend rijk aangelegde protoplasma vormt minstens een breeden zoom om de kern heen, doch in andere cellen beslaat het een veel grooter oppervlak, waarin dan de kern excentrisch is gelegen. Bij GIEMSA-kleuring wordt het donkerblauw, donkerder dan dat der lymphocyten, en vertoont een schuimigen bouw; dikwijls ziet men er lichte, ronde, scherp begrensde plekjes in, die op vacuolen gelijken en ook reeds door CRESCENZI zijn beschreven („vacuoli piccoli, rotondi, nettamente definiti"). Ook bij MAY-GRÜNWALD-kleuring komen deze vacuolen en de sterke basophilie van het protoplasma duidelijk voor den dag, dat meestal nog iets donkerder blauw wordt dan de kern, wier omtrek dikwijls slechts met eenige moeite scherp te onderscheiden is.

[1]) Daarom vindt men bij de eerste bloedtellingen deze rubriek niet ingevuld.

De onderlinge verhouding der verschillende soorten van witte bloedlichaampjes werd aldus bepaald: uitstrijkpraeparaten deels volgens Giemsa deels volgens May-Grünwald gekleurd, werden met een beweegbare voorwerptafel nauwkeurig doorzocht en de witte bloedlichaampjes onder de verschillende rubrieken ingedeeld, totdat 1000 leukocyten geteld waren. Met de aldus opgemaakte formule mag men zich echter niet tevredenstellen. Terecht wordt erop gewezen, dat men daarmede slechts een onvolledig, soms zelfs onjuist inzicht in de bloedsamenstelling krijgt. Een vermeerderd percentage lymphocyten toch kan worden teweeggebracht door een feitelijke toeneming der lymphocyten (bijv. bij lymphatische leukaemie), doch eveneens door afneming der polynucleaire cellen bij gelijkblijven of minder sterke afname der lymphocyten (bijv. bij anaemia perniciosa). De leukocytenformule heeft slechts dan waarde, wanneer men haar in samenhang met het aantal witte bloedlichaampjes per m.M^3 beoordeelt, en uit deze beide het aantal der verschillende soorten per m.M^3. berekent.

Laat ik deze noodzakelijkheid nog met een paar voorbeelden aantoonen.

	% Lymphocyten.	Aantal per m.M^3.
Bregje 16/3 '09.	13.7	1000
h. III 7/2 '08.	13.6	2500
h. XIII 1/12 '09.	13.6	1600

Bij ongeveer even groot percentage lymphocyten loopt dus hier het aantal lymphocyten per m.M^3. sterk uiteen.

Omgekeerd kan aan een even groot aantal lymphocyten per m.M^3. een onderling sterk afwijkend percentage beantwoorden.

	% Lymphocyten.	Aantal per m.M³.
Bruno 21/10 '08. . . .	9.8	1900
Kees 11/12 '08. . . .	18.8	1900.

Ook bij denzelfden hond kan men dergelijke verhoudingen aantreffen.

	% Lymphocyten.	Aantal per m.M³.
Hond XII. 30/11 '09 . .	9.0	2900
„ 14/12 '09 . .	16.9	2700
„ 12/1 '10 . .	18.4	2800
„ 18/1 '10 . .	15.6	2800

Bij het opmaken der leukocytenformule werden ook de kernhoudende roode bloedlichaampjes aangeteekend, en zoodoende vastgesteld, hoeveel normoblasten per 1000 leukocyten voorkwamen; wanneer dit gehalte nog al hoog was, werd het natuurlijk noodig in het aantal witte bloedlichaampjes per m.M³. een kleine correctie aan te brengen.

Bij 31 onderzoekingen van het bloed van normale honden bepaalde ik de leukocytenformule en vond daarbij, dat zoowel het percentage der verschillende soorten van witte bloedlichaampjes, als hun aantal per m.M³. zeer sterk uiteenliepen.

Polynucleaire neutrophile leukocyten:

hoogste % . . . . . 87.3 bij hond XV ♀ op 18/11 '09
[en XII ♂ op 30/11 '09
laagste „ . . . . . 46.6 bij hond VI ♂ op 26/2 '08
hoogste aantal per m.M³ 27800 „ „ XII ♂ „ 30/11 '09
laagste „ „ „ 3300 „ „ VI ♂ „ 26/2 '08

Lymphocyten.

hoogte % . . . . . 45.5 bij hond VI ♂ op 26/2 '08
laagste „ . . . . . 4.7 „ „ XV ♀ „ 18/11 '09
hoogste aantal per m.M³ 4000 „ „ XI ♂ „ 6/12 '09
laagste „ „ „ 300 „ „ XV ♀ „ 18/11 '09

Mononucleaire leukocyten en overgangsvormen.

hoogste %	8.8	bij hond	Bruno op	3/11 '08
laagste „	1.6	„ „	X ♂ „	26/11 '09
hoogste aantal per m.M³	1200	„ „	XII ♂ „	22/11 '09
laagste „ „ „	130	„ „	I ♂ „	30/1 '08

Polynucleaire eosinophile leukocyten.

hoogste %	13.2	bij hond	Kees op	11/12 '08
laagste „	0.3	„ „	XII ♂ „	30/11 '09
hoogste aantal per m.M³	1360	„ „	Kees „	11/12 '08
laagste „ „ „	70	„ „	XV ♀ „	18/11 '09

De bloedsamenstelling bij den normalen hond blijkt dus alles behalve constant te zijn. Van dit feit aanvankelijk niet voldoende doordrongen, onderzocht ik bij mijn eerste proefdieren slechts éénmaal voor de splenectomie het bloed, bij een tweede reeks echter drie- of viermaal, terwijl ik als contrôle geregeld onderzoekingen verrichtte bij een hond, bij wien na het openen van den buik in plaats van de milt een stuk net was weggenomen.

Voor de splenectomie werd na een morphine-injectie (30—75 m.G.) de hond opgebonden, de buik geschoren en gewasschen en daarna het dier in chloroformnarkose gebracht. Links van de linea alba, ongeveer ter hoogte van het uiteinde van de eerste vrije rib werd een kleine incisie gemaakt en de verschillende lagen van den buikwand gekliefd; na opening van het peritoneum werd de milt naar buiten gehaald en de miltsteel in gedeelten onderbonden, waarbij erop gelet moest worden, dat de vaten zich niet in het doorgaans zeer vetrijke lig.gastrolienale terugtrokken. Na verwijdering van de milt werd de stomp in de buikholte teruggebracht, het peritoneum en

de lagen van den buikwand met geknoopte en de huid met een doorloopende zijden hechting gesloten.

Het wondverloop was over het algemeen glad, zoodat na ± 5 dagen de hechtingen verwijderd konden worden en de incisie een paar dagen daarna geheel genezen was. Alleen bij hond VIII (Mina ♀) bleef een kleine fistel bestaan, die echter geen ernstige bezwaren met zich medebracht en slechts zeer weinig afscheiding vertoonde.

In de volgende tabellen staan de uitkomsten van mijn bloedonderzoekingen opgeteekend.

TABELLEN.

HOND. Normale Honden ♂.	DATUM.	Haemoglobinegehalte (Sahli).	Aantal roode bloedlichaampjes per m.M³.	Aantal witte bloedlichaampjes per m.M³.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lymphocyten.	Mon leuk over vor
					Per 1000 leukocyt		
I ♂	30/1 '08	—	6.300.000	6.100	644	289	
II ♂	31/1 '08	—	5.800.000	6.800	545	335	
IV ♂	6/2 '08	—	7.400.000	8.800	629	281	
V ♂	21/2 '08	—	5.900.000	11.900	636	242	
VI ♂	26/2 '08	—	6.500.000	7.200	466	455	
VII*a* ♂	18/3 '08	—	5.600.000	19.500	—	—	
„	19/3 '08	—	6.200.000	15.400	—	—	
„	20/3 '08	—	6.300.000	26.400	—	—	
VII*b* ♂	8/4 '08	—	5.100.000	25.200	823	90	
Bruno ♂	21/10 '08	—	6.100.000	19.100	833	98	
„	24/10 '08	—	5.900.000	18.900	775	112	
„	3/11 '08	—	6.200.000	13.300	793	81	
Kees ♂	11/12 '08	—	5.300.000	10.300	633	188	
„	24/3 '09	—	5.500.000	9.900	594	249	
X ♂	26/11 '09	80	5.700.000	13.300	800	120	
XI ♂	29/11 '09	65	4.800.000	7.900	655	268	
„	6/12 '09	75	5.900.000	16.000	646	253	
„	13/12 '09	80	6.000.000	10.400	534	343	
XII ♂	15/11 '09	70/75	6.100.000	13.200	722	196	
„	22/11 '09	85/90	6.700.000	19.600	816	109	
„	30/11 '09	80/85	5.700.000	31.900	873	90	
„	14/12 '09	75/80	5.100.000	16.000	728	169	
XIII ♂	16/11 '09	75	6.700.000	11.000	703	192	
„	23/11 '09	85	6.300.000	12.900	666	198	
„	1/12 '09	80/85	6.600.000	11.700	731	136	
„	15/12 '09	80/85	6.200.000	13.600	694	209	
XIV ♂	17/11 '09	80/85	6.100.000	13.700	615	228	
„	24/11 '09	80	5.700.000	10.600	726	155	
„	3/12 '09	75/80	5.800.000	9.800	750	151	
„	16/12 '09	85	5.900.000	10.700	659	221	
gemiddeld uit 30 tellingen bij 14 honden.	.....	.....	179.400.000 / 30 = 6.000.000	421.100 / 30 = 14.000			

l. n. en.	Relzungs-vormen.	Normo-blasten.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lympho-cyten.	Mononucl. leukocyten en overgangs-vormen.	Polynucl. eosinoph. leukocyten.	Relzungs-vormen.	Normo-blasten.	Aantal dagen na de splenectomie.
PER 1000 UKOCYTEN.			PER M.M³.						
	—	0	3900	1800	130	270	—	0	—
	—	0	3700	2200	560	250	—	0	—
	0	0	5500	2500	490	300	0	0	—
	—	0	7600	2900	610	840	—	0	—
	—	1	3300	3300	350	220	—	7	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	0	20700	2300	1360	830	—	0	—
	—	2	15900	1900	1010	310	—	40	—
	—	1	14600	2100	1020	1110	—	20	—
	—	2	10500	1100	1170	500	—	25	—
	0	0	6500	1900	480	1360	0	0	—
	4	0	5900	2500	370	1150	40	0	—
	8	0	10600	1600	210	740	110	0	—
	7	7	5200	2100	350	200	50	50	—
	13	5	10300	4000	670	740	210	100	—
	5	1	5500	3600	640	580	50	10	—
	4	0	9500	2600	760	260	50	0	—
	4	0	16000	2100	1200	200	80	0	—
	0	1	27800	2900	1080	100	0	30	—
	4	1	11600	2700	750	830	60	20	—
	6	15	7700	2100	500	560	70	170	—
	5	6	8600	2500	860	820	60	100	—
	1	1	8500	1600	530	1020	10	10	—
	8	0	9400	2800	450	760	110	0	—
	13	7	8400	3100	950	1000	180	100	—
	2	0	7700	1600	680	560	20	0	—
	2	2	7300	1500	490	460	20	20	—
	6	0	7000	2400	610	610	60	0	—

HOND. / NORMALE HONDEN ♀	DATUM.	HAEMOGLOBINEGEHALTE (SAHLI).	AANTAL ROODE BLOEDLICHAAMPJES PER M.M³.	AANTAL WITTE BLOEDLICHAAMPJES PER M.M³.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lymphocyten.	Monoc leukoc er overg vorm
					PER 1000 LEUKOCYTE		
NORMALE HONDEN ♀.							
Bregje ♀	16/3 '09	—	7.700.000	7.700	752	137	4
VIII ♀	18/3 '08	—	5.900.000	8.100	—	—	—
„	19/3 '08	—	6.100.000	9.100	—	—	—
„	20/3 '08	—	6.000.000	15.600	780	157	4
III ♀	7/2 '08	—	5.300.000	18.400	754	136	5
XV ♀	18/11 '09	90	5.200.000	6.200	873	47	6
gemiddeld uit 6 tellingen bij 4 honden . . .	. . . . .	. . . .	36.200.000 / 6 = 6.000.000	65.100 / 6 = 10.800			
gemiddeld uit 36 tellingen bij 18 honden. (♂ en ♀)	. . . . .	. . . .	179.400.000 + 36.200.000 = 215.600.000 / 36 = 6.000.000	421.100 + 65.100 = 486.200 / 36 = 13.500			
CONTRÔLE-HOND. (Laparotomie met resectie van een stuk net).							
XI ♂	29/11 '09	65	4.800.000	7.900	655	268	4
	6/12 '09	75	5.900.000	16.000	646	253	4
	13/12 '09	80	6.000.000	10.400	534	343	6
	22/12 '09		Laparotomie met resectie van een stuk net.				
	30/12 '09	80	6.200.000	18.500	632	301	4
	11/1 '10	75/80	6.100.000	19.800	607	303	4
	17/1 '10	80	6.200.000	11.600	650	269	3
	21/2 '10	85/90	8.300.000	12.100	612	287	4
	14/3 '10	85	6.800.000	16.500	704	199	4
	6/4 '10	85	7.300.000	15.300	677	226	4
	9/5 '10	95/100	7.200.000	8.300	725	173	4
	2/9 '10	85	5.600.000	7.700	803	131	3
	9/11 '10	85/90	7.700.000	12.200	807	112	2
	21/4 '11	85	5.500.000	10.300	742	182	3

nucl. oph. cyten.	Reizungs-vormen.	Normo-blasten.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lympho-cyten.	Mononucl. leukocyten en overgangs-vormen.	Polynucl. eosinoph. leukocyten.	Reizungs-vormen.	Normo-blasten.	Aantal dagen na de splenectomie.
PER 1000 LEUKOCYTEN.			PER M.M³.						
1	3	0	5800	1000	360	470	20	0	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	3	0	12200	2400	620	310	50	0	—
1	—	0	13900	2500	1090	940	—	0	—
1	0	2	5400	300	430	70	0	10	—
5	7	7	5200	2100	350	200	50	50	—
5	13	5	10300	4000	670	740	210	100	—
9	5	1	5500	3600	640	580	50	10	—
28/12 '09 hechtingen verwijderd.						—	—	—	—
9	5	4	11700	5600	780	370	90	80	—
	8	0	12000	6000	930	690	160	0	—
	4	0	7500	3100	410	490	50	0	—
9	4	2	7400	3500	590	580	50	25	—
	7	2	11600	3300	770	710	110	50	—
9	5	12	10400	3500	640	760	80	200	—
	11	8	6000	1400	390	360	90	50	—
	5	0	6200	1000	250	220	40	0	—
	9	0	9800	1400	350	520	110	0	—
	15	0	7600	1900	400	230	150	0	—

HOND. / MILTLOOZE HONDEN ♂.	DATUM.	HAEMOGLOBINEGEHALTE (SAHLI).	AANTAL ROODE BLOEDLICHAAMPJES PER M.M³.	AANTAL WITTE BLOEDLICHAAMPJES PER M.M³.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lympho-cyten.	Mononucl. leukocyten en overgangsvormen
					PER 1000 LEUKOCYTEN		
MILTLOOZE HONDEN (2e Serie).							
H XIV ♂	17/11 '09	80/85	6.100.000	13.700	615	228	7
	24/11 '09	80	5.700.000	10.600	726	155	6
	3/12 '09	75/80	5.800.000	9.800	750	151	5
	16/12 '09	85	5.900.000	10.700	659	221	5
	22/12 '09	Splenectomie. Gewicht van de milt 20 gram.					
	2/1 '10	80	6.000.000	24.500	689	110	14
	13/1 '10	75/80	5.100.000	13.400	660	173	10
	19/1 '10	80/85	5.500.000	10.700	599	197	7
	23/2 '10	80/85	6.200.000	8.200	639	202	6
	16/3 '10	80	6.200.000	12.600	693	131	8
	8/4 '10	80	5.500.000	21.700	757	81	9
	13/7 '10	Gedood door verbloeding uit de arteria carotis.					
H XII ♂	15/11 '09	70/75	6.100.000	13.200	722	196	5
	22/11 '09	85/90	6.700.000	19.600	816	109	6
	30/11 '09	80/85	5.700.000	31.900	873	90	3
	14/12 '09	75/80	5.100.000	16.000	728	169	4
	22/12 '09	Splenectomie. Gewicht van de milt 19 gram.					
	3/1 '10	80	5.500.000	16.500	717	141	6
	12/1 '10	80/85	5.800.000	15.200	676	184	
	18/1 '10	80/85	5.600.000	18.000	603	156	
	22/2 '10	80/85	5.700.000	22.100	578	230	
	15/3 '10	80	5.600.000	15.600	609	192	
	7/4 '10	75/80	5.500.000	15.100	719	159	
	10/5 '10	85	5.600.000	16.900	625	267	
	21/6 '10	80/85	5.800.000	12.900	736	125	
	3/9 '10	80/85	5.500.000	13.600	686	167	
	11/11 '10	85	5.900.000	20.400	823	109	
	22/4 '11	85	6.200.000	12.100	650	215	

ynucl. noph. cyten.	Reizungs-vormen.	Normo-blasten.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lympho-cyten.	Mononucl. leukocyten en overgangs-vormen.	Polynucl. eosinoph. leukocyten.	Reizungs-vormen.	Normo-blasten.	Aantal dagen na de splenectomie.	
Per 1000 leukocyten.			Per m.M³.							
74	13	7	8400	3100	950	1000	180	100	—	
53	2	0	7700	1600	680	560	20	0	—	
47	2	2	7300	1500	490	460	20	20	—	
57	6	0	7000	2400	610	610	60	0	—	
/12 '09 hechtingen verwijderd.					—	—	—	—	—	
37	17	7	16900	2700	3600	910	420	180	11	
46	13	5	8800	2300	1450	620	170	75	22	
79	8	9	6400	2100	820	1270	90	100	28	
86	7	6	5200	1700	540	700	60	50	62	
91	3	0	8700	1600	1030	1150	40	0	84	
90	6	12	16400	1800	2080	1300	130	300	107	Uitslag.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
90	4	0	9500	2600	760	260	50	0	—	
90	4	0	16000	2100	1200	200	80	0	—	
93	0	1	27800	2900	1080	100	0	30	—	
92	4	1	11600	2700	750	830	60	20	—	
12 '09 hechtingen verwijderd.					—	—	—	—	—	
85	5	0	11800	2300	1020	1240	80	0	12	
92	2	1	10300	2800	850	1240	30	20	21	
88	5	0	10800	2800	1220	3020	90	0	27	
91	2	1	12800	5100	1520	2670	40	25	62	
89	2	0	9500	3000	750	2330	30	0	83	
87	4	1	10900	2400	620	1160	60	15	106	
95	1	0	10600	4500	710	1100	20	0	139	
93	3	0	9500	1600	550	1200	40	0	181	
92	2	1	9300	2300	450	1520	30	15	255	
93	0	1	16800	2200	710	670	0	25	324	
84	4	1	7900	2600	810	770	50	10	486	

HOND. / MILTLOOZE HONDEN ♂.	DATUM.	HAEMOGLOBINEGEHALTE (SAHLI).	AANTAL ROODE BLOEDLICHAAMPJES PER M.M³.	AANTAL WITTE BLOEDLICHAAMPJES PER M.M³.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lymphocyten.	Monon leukocy en overga vorm
					PER 1000 LEUKOCYTEN		
MILTLOOZE HONDEN (1e serie).							
Fok. H I ♂	30/1 '08	—	6.300.000	6.100	644	289	2
	31/1 '08		Splenectomie.	Gewicht van de milt 22½ Gr.			
	8/2 '08	—	5.600.000	15.300	702	181	4
	15/2 '08	—	6.400.000	18.900	726	148	5
	24/2 '08	—	5.800.000	11.800	736	95	9
	9/3 '08	—	5.600.000	18.700	703	129	11
	1/4 '08	—	4.100.000	34.100	863	50	7
	30/4 '08	—	5.000.000	19.400	786	111	8
	5/6 '08	—	6.000.000	16.500	—	—	—
	6/7 '08	—	6.400.000	9.700	600	210	10
	13/9 '08		Gestorven.	—	—	—	—
Vic. H II ♂	31/1 '08	—	5.800.000	6.800	545	335	8
	31/1 '08		Splenectomie.	Gewicht van de milt 28½ Gr.			
	8/2 '08	—	6.900.000	10.700	749	143	7
	17/2 '08	—	5.800.000	9.000	651	228	7
	26/2 '08	—	3.500.000	8.400	658	255	5
	10/3 '08	—	4.700.000	11.500	500	365	7
	1/4 '08	—	7.200.000	7.000	542	223	8
	28/4 '08	—	4.900.000	8.400	633	279	5
	3/6 '08	—	5.200.000	4.700	—	—	—
	2/7 '08	—	6.800.000	10.700	659	225	5
	29/9 '08	—	4.900.000	9.000	730	150	7
	18/10 '08		Gestorven aan gastro-enteritis.		—	—	—
Smous H IV ♂	6/2 '08	—	7.400.000	8.800	629	281	
	13/2 '08		Splenectomie.	Gewicht van de milt 24 Gr.			
	20/2 '08	—	8.200.000	19.200	589	249	1
	3/3 '08	—	7.100.000	14.800	522	320	
	12/3 '08	—	6.600.000	17.000	510	285	
	4/4 '08	—	6.200.000	10.700	417	497	
	5/5 '08	—	5.300.000	16.200	505	377	
	4/6 '08	—	5.200.000	19.500	687	179	
	4/7 '08	—	5.200.000	19.800	618	257	
	22/8 '08		Gestorven doodsoorzaak (?).		—	—	

Reizungsvormen.	Normoblasten.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lymphocyten.	Mononucl. leukocyten en overgangsvormen.	Polynucl. eosinoph. leukocyten.	Reizungsvormen.	Normoblasten.	Aantal dagen na de splenectomie.	
Per 1000 leukocyten.		Per m.M³.							
—	0	3900	1800	130	270	—	0	—	
'08 hechtingen verwijderd.									
—	0	10700	2800	660	1130	—	0	8	
—	15	13700	2800	1080	1300	—	280	15	
—	2	8700	1100	1130	860	—	25	24	
5	0	13100	2400	2200	840	90	0	38	Algemeene toestand zeer slecht wegens verblijf in kelder; hond stijf.
2	0	29400	1700	2560	340	70	0	61	
6	1	15200	2100	1590	290	120	20	90	
—	—	—	—	—	—	—	—	125	
2	0	5800	2000	970	850	20	0	157	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	
—	0	3700	2200	560	250	—	0	—	
'08 hechtingen verwijderd.									
—	0	8000	1500	760	400	—	0	8	
—	6	5900	2100	680	400	—	55	17	
—	10	5500	2100	420	300	—	84	26	
—	7	5700	4200	850	700	—	80	39	
—	0	3700	1600	610	1040	—	0	61	
—	0	5300	2300	500	240	—	0	88	
—	—	—	—	—	—	—	—	124	
—	0	7100	2400	560	680	—	0	153	
—	16	6600	1300	650	400	—	140	242	
—	—	—	—	—	—	—	—	261	
0	0	5500	2500	490	300	0	0	—	
'08 hechtingen verwijderd.									
0	0	11300	4800	2120	980	0	0	7	
0	0	7700	4700	650	1700	0	0	19	
2	1	8700	4800	610	2800	30	20	28	
0	0	4500	5300	350	570	0	0	51	
3	0	8200	6100	1080	780	50	0	82	
1	0	13400	3500	1330	1270	20	0	112	
2	3	12200	5100	1330	1100	40	60	142	
—	—	—	—	—	—	—	—	191	

HOND. Miltlooze Honden ♂.	DATUM.	Haemoglobinegehalte (Sahli).	Aantal roode bloedlichaampjes per m.M³.	Aantal witte bloedlichaampjes per m.M³.	Polynucl. neutroph. leukocyten	Lymphocyten.	Mo leuk ove vo
					Per 1000 leukocyt		
Witje H v ♂	21/2 '08	—	5.900.000	11.900	636	242	
	27/2 '08	Splenectomie. Gewicht van de milt 13 gr.					
	5/3 '08	—	5.200.000	14.900	611	269	
	13/3 '08	—	5.200.000	14.800	528	347	
	27/3 '08	—	5.600.000	18.600	579	295	
	20/4 '08	—	6.900.000	13.900	682	142	
	20/5 '08	—	5.400.000	15.400	723	173	
	29/5 '08	—	—	—	573	320	
	30/5 '08	Gedood door verbloeding uit de art. carotis.					
Sultan H vi ♂	26/2 '08	—	6.500.000	7.200	466	455	
	27/2 '08	Splenectomie. Gewicht van de milt 34½ gr.					
	6/3 '08	—	5.800.000	7.600	440	365	
	14/3 '08	—	5.600.000	7.600	312	528	
	25/3 '08	—	5.400.000	6.900	333	501	
	20/4 '08	—	4.800.000	9.200	650	254	
	19/5 '08	—	5.500 000	11.100	317	426	
	29/5 '08	—	—	—	482	278	
	30/5 '08	Gedood door chloroform.			—	—	
Jan vii ♂	8/4 '08	—	5.100.000	25.200	823	90	
	10/4 '08	Splenectomie.					
	18/4 '08	—	6.200.000	20.000	754	107	
	25/4 '08	—	5.800.000	16.900	823	72	
	2/5 '08	—	6.100.000	14.100	762	136	
	11/5 '08	—	5.200.000	12.500	709	130	
	26/5 '08	—	5.900.000	9.800	785	90	
	7/10 '08	Gestorven.		—	—	—	

uci. ph. yten.	Reizings-vormen.	Normo-blasten.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lympho-cyten.	Mononucl. leukocyten en overgangs-vormen	Polynucl. eosinoph. leukocyten.	Reizings-vormen.	Normo-blasten.	Aantal dagen na de splenectomie.
PER 1000 LEUKOCYTEN.			PER M.M³.						
1	—	0	7600	2900	610	840	—	0	—
3 '08 hechtingen verwijderd.			—	—	—	—	—	—	—
5	—	0	9100	4000	1100	680	—	0	7
5	—	2	7800	5100	870	980	—	30	15
4	—	17	10800	5500	1150	1190	—	310	29
7	—	2	9500	2000	960	1490	—	30	53
5	—	3	11100	2700	740	860	—	40	83
7	—	19	—	—	—	—	—	—	92
	—	—	—	—	—	—	—	—	93
	—	1	3300	3300	350	220	—	7	—
'08 hechtingen verwijderd.									
	—	0	3300	2800	610	870	—	0	8
	—	0	2400	4000	520	690	—	0	16
	—	0	2300	3500	360	780	—	0	27
	—	3	6000	2300	500	390	—	30	53
	—	1	3500	4700	600	2250	—	10	82
	—	0	—	—	—	—	—	—	92
	—	—	—	—	—	—	—	—	93
	—	0	20700	2300	1360	830	—	0	—
4 '08 hechtingen verwijderd.			—	—	—	—	—	—	—
	—	0	15100	2100	2280	500	—	0	8
	—	0	13900	1200	1320	460	—	0	15
	—	0	10700	1900	750	690	—	0	22
	—	0	8900	1600	1390	620	—	0	31
	5	15	7700	900	780	390	50	150	46
	—	—	—	—	—	—	—	—	180

HOND. Miltlooze Honden ♀.	DATUM.	Haemoglobinegehalte (Sahli)	Aantal roode bloedlichaampjes per m.M³.	Aantal witte bloedlichaampjes per m.M³.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lymphocyten.	M leu ov
					Per 1000 leukocyt		
Puk H III ♀	7/2 '08	—	5.300.000	18.400	754	136	
	13/2 '08	Splenectomie. Gewicht van de milt. 30½ Gr.					
	20/2 '08	—	5.200.000	14.300	638	223	
	29/2 '08	—	5.800.000	14.200	649	175	
	11/3 '08	—	5.300.000	23.000	506	367	
	3/4 '08	—	3.900.000	15.500	551	358	
	4/5 '08	—	5.900.000	17.400	612	153	
	6/6 '08	—	5.300.000	16.100	692	182	
	8/7 '08	—	4.800.000	16.900	722	84	
	30/9 '08	—	5.600.000	15.000	723	136	
	30/10 '08	—	5.200.000	10.000	741	117	
	30/11 '08	—	4.000.000	16.200	797	80	
	13/1 '09	—	4.000.000	16.400	762	137	
	12/2 '09	—	4.000.000	9.300	786	116	
	13/2 '09	gedood door verbloeding uit arteria carotis.					
Mina VIII ♀	18/3 '08	—	5.900.000	8.100	—	—	
	19/3 '08	—	6.100.000	9.100	—	—	
	20/3 '08	—	6.000.000	15.600	780	157	
	21/3 '08	Splenectomie. Gewicht van de milt 12½ Gr.					
	28/3 '08	—	7.200.000	12.800	728	152	
	6/4 '08	—	7.100.000	12.400	636	185	
	15/4 '08	—	6.400.000	9.600	690	170	
	24/4 '08	—	6.500.000	8.400	770	104	
	6/5 '08	—	6.500.000	15.100	798	110	
	23/5 '08	—	5.100.000	16.000	736	156	
	7/10 '08	—	5.900.000	10.400	—	—	
	7/11 '08	—	5.300.000	10.400	802	107	
	10/12 '08	—	4.200.000	15.600	717	157	
	20/1 '09	—	4.500.000	16.900	867	58	
	1/3 '09	—	Hond gestorven.		—	—	

nucl. oph. yten.	Reizungs-vormen.	Normo-blasten.	Polynucl. neutroph. leukocyten.	Lympho-cyten.	Mononucl. leukocyten en overgangs-vormen.	Polynucl. eosinoph. leukocyten.	Reizungs-vormen.	Normo-blasten.	Aantal dagen na de splenectomie.	
Per 1000 leukocyten.			Per m.M³.							
1	—	0	13900	2500	1090	940	—	0	—	
2	'08 hechtingen verwijderd.				—	—	—	—	—	
5	—	0	9100	3200	1340	640	—	0	7	
9	—	0	9200	2500	1090	1400	—	0	16	
2	—	0	11600	8400	1490	1430	—	0	27	
6	—	1	8500	5500	700	710	—	15	50	12/4 '08. 7 jongen gekregen.
1	—	0	10600	2700	1110	2980	—	0	81	
0	—	0	11100	2900	1060	970	—	0	114	
9	—	1	12200	1400	1600	1670	—	20	146	
0	21	0	10800	2000	900	900	310	0	230	
7	10	1	7400	1200	650	670	100	10	260	
0	2	0	12900	1300	1310	650	30	0	291	
6	10	6	12500	2200	570	920	160	100	335	
5	10	1	7300	1100	400	420	90	10	365	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	366	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
0	3	0	12200	2400	620	310	50	0	—	
3	'08 hechtingen verwijderd.				—	—	—	—	—	
2	11	0	9300	1900	860	540	140	0	7	
5	4	0	7900	2300	870	1300	50	0	16	
1	4	0	6600	1600	530	780	40	0	25	
1	2	0	6500	870	700	340	20	0	34	
6	4	0	12000	1700	940	390	60	0	46	
0	8	0	11800	2500	960	640	130	0	63	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	200	
7	3	58	8300	1100	530	380	30	600	231	
6	5	3	11200	2400	1480	410	80	50	264	
5	2	2	14600	1000	640	590	30	30	305	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Bij het nagaan der tabellen valt het volgende op te merken:

Het *haemoglobinegehalte* bleef bij de 2 honden, waarbij het geregeld bepaald werd, na de splenectomie even hoog als te voren.

Het *aantal roode bloedlichaampjes* vertoont geen constante afwijking. De waarden loopen vrij sterk uiteen, doch afgezien van enkele lage cijfers, die misschien wel van andere factoren afhankelijk zijn, zijn de schommelingen bij de miltlooze honden niet grooter dan die bij de normale. Bij hond V, VII, XII en XIV zijn de verschillen zoo gering, dat hier van eenigen invloed der splenectomie op het aantal roode bloedlichaampjes zeker geen sprake is. Aan de hooge getallen, die o.a. bij hond II (7.200.000), hond IV (8.200.000, 7.100.000) en hond VIII (7.200.000, 7.100.000) na de miltwegneming zijn waargenomen, mag niet veel beteekenis worden toegekend, daar dergelijke waarden ook bij normale honden, (hond IV 7.400.000, Bregje 7.700.000) en eveneens bij hond XI (8.300.000, 7.300.000, 7.700.000), nadat alleen een stuk net was weggenomen, gevonden werden.

De laatste tellingen bij hond III en VIII, die 9 tot 12 maanden na de splenectomie werden verricht, gaven lage uitkomsten (4.000.000—4.500.000), doch in dien tijd was de toestand der honden door het lange verblijf in een vochtigen, donkeren kelder niet zoo gunstig als wel te wenschen ware, zoodat deze lage cijfers niet alleen op rekening van het gemis van de milt mogen worden gebracht. Bij hond XII, die dank zij het in gebruik nemen van een nieuwen en beter ingerichten kelder en ondanks de miltexstirpatie goed gezond bleef, was van een vermindering van het aantal erythrocyten zelfs na 1—1$^1/_3$ jaar nog niets te bespeuren.

Dat ook het *aantal witte bloedlichaampjes* zeer sterk wisselde, mag geen verwondering baren, wanneer men de uiteenloopende getallen bij de normale honden in aanmerking neemt. Constante toe- of afneming, die met de splenectomie in bepaald tijdsverband stond, bleek niet te bestaan.

De gemiddelde waarden van het aantal erythrocyten en leukocyten waren de volgende:

Gemiddelde uit 30 tellingen bij 14 normale honden ♂	6.000.000	14.000
„ „ 56 „ „ 8 miltlooze „ ♂	5.700.000	14.350
Gemiddelde uit 6 tellingen bij 4 normale honden ♀	6.000.000	10.800
„ „ 22 „ „ 2 miltlooze „ ♀	5.350.000	14.200
Gemidd. uit 36 tellingen bij 18 normale honden ♀ en ♂	6.000.000	13.500
„ „ 78 „ „ 10 miltlooze „ ♀ en ♂	5.600.000	14.300
Verschil . . .	—400.000	+800

Daar in deze berekening ook de lage cijfers o.a. bij de laatste tellingen van hond III en VIII gevonden, zijn opgenomen en het aantal chromocyten bij den normalen hond in 30 van de 36 bepalingen schommelde tusschen 5.000.000 en 6.500.000, mag aan het geringe verschil in het aantal roode bloedlichaampjes zeker geen beteekenis worden toegekend.

In nog sterker mate geldt dit voor het kleine onderscheid in het aantal leukocyten, waarvan de waarden onder normale omstandigheden reeds zoo sterk uiteenloopen.

Zonder bekende aanleiding trad af en toe een sterke vermeerdering van de polynucleaire neutrophile leukocyten op, doch dit verschijnsel kwam zoowel bij normale (H. XI, H. XII voor de splenectomie), als bij miltlooze

honden voor. Een voorbijgaande lymphocytose, die o.a. door KOURLOFF bij miltlooze cavia's waargenomen en als de uiting van een overmatige functie der lymphklieren beschouwd was, kon ook in enkele gevallen worden vastgesteld, zonder dat deze toeneming in constant chronologisch verband met de wegneming van de milt stond. Trouwens bij hond XI nam na de resectie van een stuk net het aantal lymphocyten ook tijdelijk sterk toe, terwijl daarentegen bij hond I, VII, VIII en XIV deze vermeerdering na de splenectomie geheel uitbleef.

Evenmin was er een duidelijke samenhang tusschen de verwijdering van de milt en het sterk schommelende gehalte van het bloed aan mononucleaire leukocyten, overgangsvormen en polynucleaire eosinophile leukocyten. Wij zullen straks een factor leeren kennen, die misschien voor de sterk wisselende eosinophilie ten deele aansprakelijk kan worden gesteld.

Het blijkt dus, dat de verschillende onderzoekers tot zeer uiteenloopende resultaten zijn gekomen, terwijl ook mijne uitkomsten reeds onderling zeer sterk wisselen. Dadelijk dringt zich de vraag op, of misschien factoren bekend zijn, die hierbij een rol gespeeld kunnen hebben.

Het staat vast, dat de bloedonderzoekingsmethoden nog lang niet volmaakt zijn, en nu zijn naar mijne meening sommige onderzoekers niet geheel vrij te pleiten van een zekere overschatting van de nauwkeurigheid der door hen gebruikte methoden en deze indruk is telkens bij mij versterkt geworden, wanneer ik aan verschillen van een paar honderdduizendtallen roode bloedlichaampjes waarde vond gehecht, het aantal witte bloedcellen totin eenheden nauwkeurig vond opgegeven, of uit slechts 100 cellen de leukocytenformule vond

opgemaakt. Ook is onze kennis omtrent de bloedsamenstelling der verschillende proefdieren, hare schommelingen, en den invloed door bepaalde omstandigheden daarop uitgeoefend, niet zoo nauwkeurig als wel te wenschen ware, en dit feit is van des te meer beteekenis, daar de onderzoekingen bij de meest verschillende proefdieren zijn verricht en contrôle-proeven nog al eens achterwege zijn gebleven. In sterk contrast hiermede is het „sans gêne", waarmede ervaringen bij één diersoort opgedaan, als in 't algemeen geldend worden opgevat en voorgedragen.

Laat mij als voorbeeld een conclusie uit het proefschrift van E. Bordet aanhalen. De bloedveranderingen na miltexstirpatie behandelende, schrijft hij: „les altérations spécifiques sont: *a.* l'apparition d'une leucocytose lymphocytique, se produisant de 4 à 8 semaines (Hartmann et Vaquez), pendant la 1re année (Kourloff), dans la 2me année (Vinogradoff), en tout cas tardive et dont la durée est variable. *b.* l'apparition habituelle, mais très tardive d'une leukocytose éosinophile (2me année, Kourloff). Cette leukocytose est moderée (Vaquez). *c.* dans une certaine mesure l'abaissement du chiffre de l'hémoglobine et la lenteur de son relèvement (Malassez, Laudenbach, Hartmann et Vaquez).

Laudenbach, Malassez en Vinogradoff hadden honden als proefdier, Kourloff cavia's, terwijl Hartmann en Vaquez hunne onderzoekingen bij miltlooze menschen verrichtten.

Dit generaliseeren is des te bedenkelijker, daar het nog zeer de vraag is, of het wegnemen van de milt bij de verschillende dieren wel dezelfde uitvalsverschijnselen zal geven. Gabbi wijst er op, dat bij de cavia de teekenen van de bloedvernielende functie in de milt

veel sterker zijn uitgesproken dan bij het konijn. Neemt men dus bij een cavia en bij een konijn de milt weg, dan exstirpeert men wel een gelijknamig, doch niet een functioneel gelijkwaardig orgaan. Toen GABBI nu vond, dat bij konijnen de splenectomie geen bloedafwijkingen, bij cavia's daarentegen een voorbijgaande stijging van het aantal erythrocyten en het haemoglobinegehalte veroorzaakte, meende hij dat verschil te kunnen verklaren, doordien bij de laatste de milt een deel der roode bloedlichaampjes vasthoudt; valt deze functie weg, dan ontstaat er tijdelijk een plethora, totdat andere organen de haemolytische functie van de milt hebben overgenomen.

Op grond van deze overwegingen komt het mij gewenscht voor ons te bepalen tot de bij honden verrichte onderzoekingen en dan valt voor alles op, hoezeer de bloedsamenstelling bij deze dieren wisselt zoowel vóór als na de splenectomie.

Invloed van de digestie op aantal en onderlinge verdeeling kan hier niet in 't spel zijn, want het meerendeel der onderzoekingen geschiedde in nuchteren toestand der proefdieren. Bovendien schijnt de invloed der spijsvertering niet zoo groot te zijn; tenminste KLIENEBERGER en CARL, die de digestie-leukocytose bij de verschillende laboratoriumdieren (kat, hond, cavia, konijn, aap, rat) nagingen, schrijven, dat het van geen belang is of men de dieren voor of na het eten onderzoekt, „denn die durch die Mahlzeiten bedingten Verschiebungen im Verhalten der W. (leukocyten) sind arbiträr oder liegen im Bereich der physiologischen Fehler."

Van meer belang is misschien een tweede factor. Dat de aanwezigheid van bepaalde parasieten in of buiten

het darmkanaal (taeniae, echinococcuscysten, trichinen) afwijkingen van het bloedbeeld ten gevolge kan hebben, mag voor den mensch als vaststaande worden beschouwd, terwijl de sterke toeneming der eosinophile leukocyten, die na trichinelleninfectie bij konijnen, caviae, ratten en muizen is waargenomen (STÄUBLI) erop wijst, dat ook bij dieren dergelijke verhoudingen bestaan. DOBBERTIN ging het aantal en de onderlinge verhouding der leukocyten na bij 2 honden, die hij met taeniae infecteerde; daartoe gaf hij aan den eersten hond met het voedsel zes exemplaren van cysticercus tenuicollis, die hij uit het omentum van een schaap had verkregen; den tweeden hond gaf hij een even groot aantal, doch daarbij had hij door aanprikken der blazen eerst den inhoud laten wegloopen, zoodat de hond alleen den cysticercuswand met de skolices opat.

Bij den eersten hond nam hij dadelijk na de toediening en tegelijk met andere intoxicatieverschijnselen, (braken, krampen en diarrhee) een stijging der leukocyten waar tot ongeveer het dubbele. Bij deze vermeerdering, die ruim 1 week duurde, was het percentage der eosinophile leukocyten duidelijk toegenomen, wat overeenkwam met een lichte daling van het percentage der polynucleaire neutrophile leukocyten. Deze verschijnselen zouden volgens DOBBERTIN berusten op de giftige werking van het vocht uit den cysticercus; bij den tweeden hond, die alleen de leeggeloopen blazen kreeg, traden deze verschijnselen dan ook niet op. CALAMIDA zag een dergelijk ziektebeeld bij honden na subcutane inspuiting van taeniotoxin, dat hij door uitpersen van lintworm-proglottiden verkreeg.

Na ongeveer 40 dagen trad bij beide honden een langzame stijging op van het aantal leukocyten tot ±

het dubbele en ook nu bleef weer het percentage der lymphocyten onveranderd, terwijl een toeneming der polynucleaire eosinophile cellen gedekt werd door een overeenkomstige afneming der neutrophile cellen en overgangsvormen.

Nadat de lintwurm was afgedreven, gingen de bloedsveranderingen binnen een paar dagen weer terug. Ook meende DOBBERTIN te kunnen opmerken, dat het afgaan van proglottiden steeds samenging met een lichte daling van het aantal witte bloedlichaampjes, doch de verschillen, die hij vond, zijn zoo gering, dat ik daar niet veel waarde aan zou durven hechten. Een tweede bezwaar tegen het onderzoek van DOBBERTIN is, dat hij de leukocytenformule opmaakte uit slechts 100 cellen, een veel te gering aantal om een juist beeld van de onderlinge verhouding der leukocyten te geven, vooral wanneer het de minder talrijk in het bloed voorkomende cellen betreft. Ik moest deze waarneming van DOBBERTIN wel vermelden, daar het meerendeel mijner proefdieren taeniae herbergde; misschien is het sterk wisselend gehalte aan polynucleaire eosinophile cellen, dat ik vond, wel ten deele daarvan afhankelijk.

Toch meen ik uit mijne cijfers te mogen besluiten, dat de wegneming van de milt bij den hond geen constante, belangrijke afwijkingen van de bloedsamenstelling tengevolge heeft; kleine afwijkingen ontsnappen aan de waarneming, daar ook bij normale honden het bloedbeeld sterke variaties vertoont.

Bij het meerendeel der dieren werd de lijkopening verricht en in het bijzonder erop gelet, of in de lymph-

klieren en in het beenmerg ook teekenen waren, dat deze organen de functie van de milt hadden overgenomen. In nog veel sterker mate dan bij het bloed deed zich hier het bezwaar gelden, dat wij van de anatomische verhoudingen en uitbreiding dezer organen bij den hond nog geenszins volkomen op de hoogte zijn. Ten bewijze, dat dit feit den onderzoekers wel eens parten heeft gespeeld, vermeld ik hier de proeven van Roietzky, die door vergelijkend onderzoek van het bloed uit de arteria en vena nutritia tibiae van den hond zich een voorstelling trachtte te vormen over de bloedbereidende functie van het beenmerg. Volgens Schutz bevat echter de tibia bij alle hondenrassen slechts vet beenmerg en daar dit geen haematopoëtische functie bezit, zouden de proeven van Roietzky hare beteekenis verliezen. Ik meen evenwel te mogen betwijfelen, of deze uitspraak van Schutz wel opgaat; in de proximale epiphyse van de tibia van een normalen volwassen hond vond ik toch deels rood, deels geel beenmerg en ik kon in uitstrijkpraeparaten talrijke kernhoudende roode bloedlichaampjes aantoonen.

Over de anatomische uitbreiding van de lymphklieren vindt men enkele gegevens in een artikel van Richter.

Volgens hem heeft de hond over 't algemeen minder lymphkliergroepen dan de andere dieren; verder is een deel van deze groepen inconstant of slechts zwak ontwikkeld. Bij 57 % der lymphklieren is de hilus duidelijk aanwezig, bij 19 % aangeduid, bij 24 % en hiertoe behooren voornamelijk de meer uitwendig gelegen groepen, ontbreekt de hilus. Bij het meerendeel der lymphklieren is het centraal gelegen merg geheel omringd door de schors met de daarin gelegen follikels; bij 40 %

daarentegen, en het zijn weer de uitwendig gelegen lymphkliergroepen, die deze eigenaardigheid juist vertoonen, wijkt de schors over een meer of minder groote uitgestrektheid van de peripherie terug, zoodat daar de merglaag aan de oppervlakte komt.

Waren de lymphklieren nog gemakkelijk bereikbaar en goed geschikt voor de gebruikelijke histologische methoden, zoo kan van het beenmerg niet hetzelfde worden gezegd. Grof genomen vindt men volgende verdeeling van het merg in de lange pijpbeenderen: in de diaphyse in hoofdzaak geel, in de epiphyse rood merg; het vette beenmerg neemt een spoelvormige ruimte in, waarvan de grootste dwarsche afmeting ongeveer overeenkomt met het midden van de diaphyse. De zich naar weerszijden versmallende spoel van geel merg wordt dus omringd door een mantel van rood merg, die naar de epiphyse geleidelijk in dikte toeneemt. Ook tijdens het volwassen leven blijft in een deel der epiphysen het merg nog functioneeren, in uitstrijkpræparaten vindt men naast andere cellen talrijke kernhoudende roode bloedlichaampjes, dikwijls nog in grootere celverbanden. Hoe nu een eventueele verandering van het beenmerg te onderzoeken?

De beste methode zou zijn: het geheele merg in seriecoupes te onderzoeken. Afgezien van het feit, dat dit onderzoek zeer langdurig zou zijn, stuit men dadelijk op technische bezwaren. Bij konijnen zou het misschien gelukken het grootste deel van het beenmerg, na openbeitelen of splijten van het bot, als een samenhangend geheel te verwijderen. Bij den hond zijn daarentegen de verhoudingen geheel anders; juist in de epiphysen, waar het nog functioneerende merg wordt gevonden en waar

men dus in de eerste plaats naar afwijkingen zou moeten zoeken, wordt het beenmerg doortrokken met een net van fijne beenbalkjes en -spangen, die zoowel het verwijderen als het later bewerken van het beenmerg belemmeren. Uit de diaphyse kan men wel eens een intact schijfje beenmerg verkrijgen, doch dan heeft men steeds in hoofdzaak geel merg, slechts door een dun randje rood omringd. Zoodra men de epiphyse nadert, merkt men de waarheid van BLUMENTHAL's bewering, die zegt dat het verkrijgen van kleine stukjes merg zonder beenweefsel er in is „difficilement réalisable chez le chien, dont la moelle est sillonnée par une charpente de travées".

Het zal dan ook wel aan deze factoren te wijten zijn, dat het meerendeel der onderzoekers evenals ik tot uitstrijkpraeparaten zijn toevlucht heeft genomen, al geeft deze methode ons slechts een zeer onvolkomen beeld van de functie van het beenmerg. Duidelijk uitgesproken veranderingen zal men niet over het hoofd zien, geringe afwijkingen daarentegen zullen niet met stelligheid te herkennen zijn.

Bij de lijkopeningen bleek het volgende:

Behalve bij hond VIII, bij wien een kleine fistel bestond, was de wond steeds goed gesloten en bijna niet meer te zien. De naadlijn in het buikvlies was als een klein litteeken te zien, en in twee gevallen met een kleine netslip vergroeid. De milt was steeds in haar geheel weggenomen, terwijl van bijmilten of van nieuwvorming van miltweefsel in de nabijheid van den afgebonden steel of in het net niets te bespeuren was.

In de lever werden noch makroskopisch, noch mikroskopisch afwijkingen aangetroffen.

Evenmin als in het bloed werden in de lymphklieren constante veranderingen gevonden. Werd aanvankelijk de indruk gewekt, alsof bij een paar miltlooze honden een lichte zwelling der mesenteriale klieren aanwezig was, later werden bij normale honden ook af en toe dergelijke verhoudingen aangetroffen, terwijl bij andere miltlooze honden van eenige vergrooting der lymphklieren zeker geen sprake was. De groote, sappige klieren, die een enkele maal in den oksel en vlak bij de symphyse werden gevonden, mogen niet afhankelijk van 't gemis van de milt worden gesteld, daar bij die honden ten gevolge der slechte levensvoorwaarden op verschillende plaatsen van het lichaam uitslag en op enkele zelfs oppervlakkige ulceraties bestonden. Bij mikroskopisch onderzoek (fixatie met Müller, of formolalcohol, kleuring met eosine-haemateïne of volgens VAN GIESON) konden in de mediastinale, retroperitoneale en mesenteriale lymphklieren geen afwijkingen worden aangetoond.

Hierbij trof ik nimmer organen aan, die de kenmerken der haemolymphklieren vertoonden, hoewel ik nog speciaal die klieren heb onderzocht, die door hare ligging in het retroperitoneale vet nabij de groote takken van de aorta abdominalis en door haar bruine tint daarvoor in aanmerking konden komen. Het is trouwens nog niet zeker, of haemolymphklieren wel constant bij honden aanwezig zijn. Volgens LEWIS, die aanvankelijk een andere meening was toegedaan, en VINCENT zouden ze wel bij den hond voorkomen; deze laatste onderzoeker vond ze, in tegenstelling met de uitkomsten van MORANDI en SISTO, [1]) bij miltlooze honden niet vergroot. PILTZ

[1]) Zij vonden bij honden dezelfde afwijkingen als WARTHIN bij miltlooze geiten, n.l. omvorming van haemolymphklieren in gewone en nieuwvorming van haemolymphklieren uit vetkwabjes. (Gecit. n. OSLER en MC. CRAE, V. IV, pag. 738 en 739.)

kon daarentegen deze organen bij honden niet aantoonen.

Van de glandula thymus was alleen bij hond VI, die wat jonger was dan de andere, nog een kleine rest over; bij de overige honden was makroskopisch geen thymusweefsel meer te bespeuren.

Bij enkele honden werd ook het beenmerg onderzocht. Het been werd vrijgelegd, uit het lichaam genomen en daarna deels opengebeiteld, deels opengezaagd. Op deze wijze kon men de kleur van het merg beoordeelen en er tevens strijkpraeparaten van vervaardigen. Verder werden kleine stukjes rib tusschen een klem samengedrukt en van het uitgeperste sap praeparaten gestreken. Het resultaat was als volgt:

Hond II ♂, ± $8^1/_2$ maand na de splenectomie gestorven onder verschijnselen van heftige enteritis.

Humerus: de proximale epiphyse bevat rood merg, de diaphyse geel merg, omringd door een dunnen, hier en daar onderbroken mantel van rood merg, de distale epiphyse rood met in het centrum nog geel merg.

Femur: het merg der proximale epiphyse is rood, dat in het proximale derde der diaphyse geel, omringd door een mantel van rood merg, die distaalwaarts dunner wordt. Het middelste en distale derde der diaphyse bevatten geel merg, de distale epiphyse geel merg met enkele rose vlekjes.

Tibia: hierin wordt alleen geel merg gevonden.

Hond III ♀, 1 jaar na de splenectomie gedood door verbloeding uit de carotis.

Humerus en femur: de proximale epiphyse bevat rood merg, de diaphyse geel merg omringd door een

dun laagje van rood, de distale epiphyse weer rood merg.

Tibia: het merg uit de proximale epiphyse is deels geel, deels lichtrood, terwijl in de proximale helft van de diaphyse geel merg gevonden wordt, omgeven door een dunne, hier en daar onderbroken laag van lichtrood beenmerg. De andere helft van de diaphyse en de distale epiphyse bevatten alleen geel merg.

Hond V ♂, gedood ruim 5 maanden na de splenectomie door verbloeding uit de carotis.

Humerus: in de proximale en distale epiphyse wordt rood merg gevonden, in de diaphyse geel merg met roode schors.

Femur: de beide epiphysen bevatten rood merg, de diaphyse geel.

Tibia: hierin alleen geel merg.

Hond VI ♂, gedood ruim 3 maanden na de splenectomie door verbloeding uit de carotis.

Humerus en femur: het merg in de beide epiphysen is rood, dat in de diaphyse geel, omringd door een mantel van rood merg.

Tibia: behalve kleine eilandjes van rood merg bevat dit been alleen geel merg.

Corry ♀: gedood ruim $6^1/_2$ maand na de splenectomie door verbloeding uit de carotis.

Humerus en femur: in de proximale epiphyse alleen rood merg. De proximale helft van de diaphyse bevat geel merg, omringd door een naar distaalwaarts dunner

wordenden mantel van rood merg, zoodat in de andere helft van de diaphyse alleen geel merg wordt aangetroffen.

Het merg in de distale epiphyse is geel.

Tibia: geel merg met enkele lichtrose vlekjes aan den omtrek.

Hond XIII ♂, gedood ruim $6^1/_2$ maand na de splenectomie door verbloeding uit de carotis.

Humerus en femur: het merg in de proximale epiphyse is rood, dat van de diaphyse geel, door een dunnen mantel van rood merg omhuld, die distaalwaarts steeds dunner wordt, zoodat de distale epiphyse alleen geel merg bevat.

Tibia: in de proximale epiphyse wordt lichtrood merg met een kern van geel merg gevonden, en in de proximale helft van de diaphyse geel merg met een dunne lichtroode schors. De distale helft van de diaphyse en de distale epiphyse bevatten alleen geel merg.

Bij normale honden vond ik de volgende verhoudingen:

Kees ♂, gedood door verbloeding uit de carotis.

Humerus: in de proximale epiphyse is het merg rood; in de diaphyse wordt het gele merg omgeven door een dun laagje rood, terwijl in de distale epiphyse rood merg met een geel centrum wordt aangetroffen.

Femur: hier bestaan dezelfde verhoudingen als in den humerus, met dit onderscheid, dat de distale epiphyse uitsluitend geel merg bevat.

Tibia: geel merg met aan den omtrek een enkel eilandje van rood merg.

Hond XIX ♂, gedood door verbloeding na injectie van cinnaber in de miltvene.

Humerus en femur: in de proximale epiphyse alleen rood, in de distale alleen geel merg. In de diaphyse wordt het gele merg door een dunnen mantel van rood merg omhuld.

Tibia: terwijl de proximale epiphyse deels geel, deels rood merg bevat, bevatten de diaphyse en de distale epiphyse alleen geel.

Bij andere normale honden vond ik ongeveer dezelfde verhoudingen: in de proximale epiphysen van humerus en femur steeds rood merg, in de distale ook wel eens geel, terwijl de proximale epiphyse van de tibia af en toe naast geel ook rood merg bevatte.

Ook bij mikroskopisch onderzoek werd geen verschil tusschen normale en miltlooze honden gevonden, hoewel zoowel van het ribbenmerg, als van het merg uit verschillende plaatsen der lange pijpbeenderen praeparaten werden gestreken en als bloedpraeparaten gekleurd.

DERDE HOOFDSTUK.

HAEMOLYSINENVORMING, WEERSTANDSVERMOGEN DER ROODE BLOEDLICHAAMPJES TEGENOVER HAEMOLYTISCH SERUM EN ANTIHAEMOLYTISCH VERMOGEN VAN HET BLOEDSERUM NA MILTEXSTIRPATIE.

Haemolysinenvorming na miltexstirpatie.

De belangrijke miltzwelling, die bij sommige infectieziekten wordt waargenomen, en het groote aantal mikroorganismen, dat dikwijls in dit orgaan wordt aangetroffen, hebben reeds velen op het denkbeeld gebracht, dat het een belangrijke rol zou vervullen in den strijd, dien het organisme tegen een infectie voert. Talrijke malen is dan ook nagegaan, of miltlooze dieren tegen infectie minder goed bestand waren dan normale (ROGER, BARDACH, KOURLOFF, METNIKOW—RASWEDENKOW, COURMONT en DUFFAU); doch ook deze proeven hebben tot uiteenloopende resultaten geleid, zelfs dan, wanneer dezelfde diersoort en infecteerend virus werden gebruikt. BLUMREICH en JACOBI wijzen erop, dat men onderscheid moet maken tusschen infectie met levende kiemen en vergiftiging met bakterieproducten; miltlooze cavia's bleken tegen infectie met diphteriebacillen, choleravibrionen of pyocyaneusbacillen beter bestand dan normale, doch waren voor de inwerking van diphtherietoxine of pyocyaneustoxine even gevoelig als normale.

Toen men de verschillende verweermiddelen van het

dierlijk organisme tegenover infecties beter begon te bestudeeren en, dieper in de problemen der immuniteit doordringend, de verschillende antilichamen leerde kennen, heeft men zich afgevraagd, of de milt ook aan hunne vorming deelnam.

Hoewel ook hier weer zeer verschillende resultaten werden verkregen, namen toch de meeste onderzoekers (DEUTSCH, PFEIFFER en MARX, RATH, e. a.) waar, dat in het serum van miltlooze dieren specifieke antistoffen optreden na inspuiting van het overeenkomstige antigeen.

Ik verrichtte zelf eenige proeven over de haemolysinenvorming bij miltlooze dieren. Volgens LONDON speelt de milt hierbij een belangrijke rol; het gelukte hem niet bij 4 miltlooze cavia's na inspuiting met bloed van een andere diersoort haemolysinen op te wekken, terwijl het serum van de contrôledieren na die bewerking duidelijk haemolytisch werkte. Ook een vijfde cavia, waarbij hij de uitgesneden milt fijngeknipt in de buikholte terugbracht, vormde geen haemolysinen, waaruit hij besloot, dat de vorming van deze gebonden was aan de normale functie van de milt en hiervoor niet de aanwezigheid van hare cellige bestanddeelen in de buikholte voldoende was. Nam hij echter bij een reeds geïmmuniseerde cavia de milt weg, dan had deze ingreep geen invloed op de haemolytische werking van het serum, zoodat dus de milt noodig was voor de vorming der haemolysinen, doch niet voor het behoud der reeds gevormde.

Tegen de gevolgtrekkingen van LONDON kwam TARASSEWITSCH op, die op grond zijner proeven tot de conclusie kwam, dat die „Fähigkeit der Fixatorenbildung nicht einem einzelnen Organ allein gehört" en dat „bei operierten Thieren sich Hämolysine gebildet

haben, zudem von genau demselben Werth, wie bei den Controlschweinchen".

Ook JAKUSCHEWITSCH kon de waarneming van LONDON niet bevestigen; hij spoot in de buikholte van normale en miltlooze geiten, cavia's en konijnen eenige malen gewasschen bloedlichaampjes van hamels, konijnen of cavia's in en kon daarna in het serum van alle dieren haemolysinen aantoonen; het serum der miltlooze dieren werkte doorgaans nog sterker dan dat der normale.

Ik verrichtte mijn proeven bij konijnen; bij twee werd de milt weggenomen en twee andere werden als contrôle gebruikt. De dieren verdroegen de splenectomie goed, de witte bloedlichaampjes werden eenige malen geteld, zonder dat invloed der splenectomie merkbaar was.

KONIJNEN.	40 Normaal ingespoten.[2])	41 Normaal.	42[1]) Miltloos ingespoten.[2])	44[1]) Miltloos.
8/10 '08	11500	10800	11800	8600
19/10 '08	13600	15400	10000	7200
26/10 '08	8900	13300	8400	6300
29/10 '08	8100	12900	10200	6300
7/11 '08	13200	14300	16700	6300
21/11 '08	8800	10900	19100	—

Eén normaal en een miltloos konijn werden toen met gewasschen schapenbloedlichaampjes intraveneus ingespoten en na een paar injecties werd nagegaan, of haemolysinen waren gevormd.

Als contrôle werd ook het serum van een normaal en

[1]) Splenectomie 9/10 '08. [2]) Met schapenbloedlichaampjes intraveneus.

een miltloos konijn, die niet met schapenbloed waren voorbehandeld, onderzocht. Het bloed werd aan het oor ontnomen en het na stolling uitgeperste en afgecentrifugeerde serum werd gedurende $^1/_2$ uur op 56^0 verwarmd. Als complement werd versch konijnenserum gebruikt, als bloedlichaampjes een emulsie van met physiologische zoutoplossing gewasschen schapenbloedlichaampjes.

De proeven werden verder aldus ingericht; een reeks buisjes werd elk met 1 c.M^3. physiologische zoutsolutie gevuld, daaraan werd het serum in verschillende verdunningen toegevoegd (bijv. 1/25 druppel = 1 druppel 25 maal verdund serum), daarna de roode bloedlichaampjes, en daarna de cytase. Bij elke reeks werden in 1 buisje slechts zoutsolutie, bloedlichaampjes, en 1 druppel van het te onderzoeken serum gedaan, om na te gaan of dit voldoende geïnactiveerd was. Daar versch serum van een normaal konijn dikwijls een zwak haemolytische werking op schapenbloedlichaampjes uitoefent, werden steeds in 1 buisje alleen cytase en roode bloedlichaampjes en zoutoplossing samengebracht, om de door de cytase alleen veroorzaakte haemolyse te kunnen beoordeelen.

DATUM.	In elk buisje 1 cM³ zoutsolutie + serum in verschillende hoeveelheden + cytase + bloedlichaampjes.	HOEVEELHEID SERUM IN DRUPPELS. 2	1	½	⅕	1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	Contrôle. — Zonder cytase. 1
31—10—08.	40 normaal } 3 × ingespoten.		C	C	C	C	+	+	+		—
	42 miltloos } 3 × ingespoten.		C	C	+	+	+	+	Z+[1]		—
	41 normaal } niet ingespoten.		+	+	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]		—
	44 miltloos } niet ingespoten.		+	+	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]		—
1—11—08.	40 normaal } 4 × ingespoten.		+	+ bijna	+	C	C	+	+		—
	42 miltloos } 4 × ingespoten.		+[2]	C	C	+	+	+	Z+[1]		—
	41 normaal } niet ingespoten.		+	+	+	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]		—
	44 miltloos } niet ingespoten.		+	+	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]		—
24—11—08.	40 normaal } 5 × ingespoten.		C bijna	C bijna	C	C	+	+	+	Z+[1]	—
	42 miltloos } 5 × ingespoten.		C	C	C	+	+	+	Z+[1]	Z+[1]	—
	41 normaal } niet ingespoten.		+	+	+	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	—
	44 miltloos } niet ingespoten.		+	+	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	Z+[1]	—
4-12-08.	40 normaal } 5 × ingespoten.	+	+	C	+	+	Z+	—	—		—
	42 miltloos } 5 × ingespoten.	+	C	+	+		Z+	—	—		—

Stand der haemolyse na 2 uur bij 37°.

Uit de tabel blijkt duidelijk, dat het serum van konijn 42 ondanks het gemis van de milt, toch goed haemolytisch werkte. Aan het feit, dat het wat zwakker werkte dan het serum van het normale ingespoten dier, mag niet veel beteekenis worden toegekend. In de eerste plaats reageeren niet alle dieren op dezelfde dosis antigeen met een even sterke vorming van antistoffen

1) Niet sterker dan in de contrôlebuisjes, waarin alleen zoutsolutie, cytase, en roode bloedlichaampjes.

2) Hier is dus bij overmaat van amboceptor de werking zwakker, welk verschijnsel het eerst door NEISSER en WECHSBERG bij bactericide sera is opgemerkt.

en komen hierbij belangrijke individueele verschillen voor. In de tweede plaats werd bij de sectie van konijn 42 een kleine etterhaard bij den afgebonden en doorsneden miltsteel gevonden, die ook een minder sterke reactie van dit dier op een immuniseerenden prikkel zou kunnen verklaren.

Mijn proeven bevestigen dus, dat ook miltlooze dieren op de inspuiting van antigeen met de vorming van antistoffen antwoorden, doch hiermede wordt niet bewezen, dat de milt, indien zij aanwezig geweest was, aan deze vorming geen actief aandeel zou genomen hebben. Juist deze omstandigheid maakt de experimenteele studie van het miltvraagstuk zoo onvruchtbaar.

Wel is waar heeft men getracht langs andere wegen deze kwestie op te lossen. Pfeiffer en Marx onderzochten het miltextract van konijnen, die zij met gedoode choleraculturen hadden ingespoten, op bakteriolysinen en toen zij deze hierin reeds konden aantoonen, nog voordat dit in het bloedserum gelukte, meenden zij tot een vorming van antistoffen in de milt te mogen besluiten. Een dergelijk resultaat verkreeg Van Embden bij met den bacillus aerogenes ingespoten konijnen; gedurende de eerste dagen na de inspuiting was het agglutineerend vermogen van het miltextract grooter dan dat van het serum. Daarentegen vonden Rath en Deutsch bij konijnen, die met typhusbacillen waren voorbehandeld, den agglutineerenden titer van het bloedserum steeds hooger dan dien van het miltextract.

Bovendien vergeleek Deutsch nog het gehalte van het bloedserum en van eenige orgaanextracten aan „corps préventifs antityphiques" met elkaar en vond daarbij den „titre préventif" van het miltextract (d.i. de minimale

hoeveelheid, die de dubbele doodelijke dosis virus onschadelijk maakt) in de helft der gevallen hooger, in de andere helft lager dan dien van het bloedserum.

Een geheel andere methode werd door Lüdke gebruikt; hij transplanteerde de milt van konijnen, wier serum na inspuiting met typhusbacillen agglutineerend vermogen had gekregen, in de milt van apen en honden en zag daarna bij een deel van deze dieren in het serum agglutininen optreden, volgens hem als gevolg van de functie der overgeplaatste milt.

Hoewel het best mogelijk is, dat langs een van deze wegen na verloop van tijd wat meer licht in het duistere miltvraagstuk zal gebracht worden, zijn toch voorloopig de bovengenoemde proeven nog te gering in aantal en hunne uitkomsten te wisselend en deels voor andere uitlegging vatbaar, zoodat groote voorzichtigheid bij het maken der gevolgtrekkingen geboden is.

Weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes tegenover haemolytisch serum na miltexstirpatie.

In de tweede plaats heb ik nagegaan, of de roode bloedlichaampjes van miltlooze dieren meer of minder goed bestand waren tegen de inwerking van een specifiek haemolytisch serum dan die van normale dieren. Daar in de milt bloedcellen uit den kringloop worden teruggehouden, was het denkbaar, dat na de splenectomie in het bloed chromocyten zouden circuleeren, die zich op een of andere wijze van de normale onderscheidden.

De techniek was dezelfde als boven: konijnen werden eenige malen met gewasschen hondenbloedlichaampjes ingespoten, totdat het serum duidelijk haemolytisch vermogen had gekregen. Daarna werd dan de werking

op bloedlichaampjes van normale en miltlooze honden met elkaar vergeleken.

Bij de 1ste proef werd versch konijnenserum, later steeds versch caviaserum als cytase gebruikt.

3/10 '08. Gevoeligheid der roode bloedlichaampjes van 2 normale en 2 miltlooze honden tegenover voor hondenbloedlichaampjes hæmolytisch konijnenserum. Stand der haemolyse na 2 uur bij 37°.	In elk buisje 1 cM³. zoutsolutie + 1 druppel geïnactiveerd haemolytisch serum + 1 drup bloedlichaampjesemulsie + cytase in onderstaande hoeveelheden (in druppels.)					
	2	1	½	⅕	1/10	0
Bruin. } normale honden.	C	C	bijna C	+	+	+ [1]
Berg. } normale honden.	C	C	+	+	+	+ [1]
Vic. } miltlooze (splenect. 31/1 '08)	C	C	bijna C	Z +	Z +	—
Puk. } honden. (splenect. 13/2 '08)	C	C	+	+	+	—

Als cytase werd versch konijnenserum gebruikt.

1) Laten in physiol. zoutsolutie ook al kleurstof los.

voor hondenbloedlichaampjes haemolytisch konijnenserum.

		Honden, van wier bloedlichaampjes de gevoeligheid werd bepaald.	I. Verschillende hoeveelheid haemolytisch serum bij constante hoeveelheid cytase. In elk buisje 1 cM³. zoutsolutie + 1 druppel hondenbloedlichaampjes-emulsie + 1 druppel cytase + geïnactiveerd haemolytisch serum in onderstaande hoeveelheden (in druppels).									II. Verschillende hoeveelheid cytase bij constante hoeveelheid haemolytisch serum. In elk buisje 1 cM³. zoutsolutie + 1 druppel hondenbloedlichaampjes-emulsie + 1 druppel geïnactiveerd haemolytisch serum + cytase in onderstaande hoeveelheden (in druppels).								
			1	1/2	1/5	1/10	1/25	1/50	1/100	1/200	0	1	1/2	1/5	1/10	1/25	1/50	1/100	1/200	0
18/12 '09.	XI.	Normaal.	C	++	+	—	—	—	—		—	C	++	+	Z+	—	—			—
	XII.	„	C	C	+	+	Z+	—	—		—	C	C	+	+	Z+	—			—
	XIII.	„	C	C	+	+	—	—	—		—	C	C	+	+	Z+	—			—
	XIV.	„	C	C	+	+	—	—	—		—	C	C	+	+	Z+	—			—
8/1 '10.	XI.	Proeflaparotomie op 22/12 '09.	bijna C	C	+	+	+	—			—	bijna C	bijna C	++	+	Z+	—			—
	XII.	Splenectomie op 22/12 '09.	C	bijna C	+	+	+	+			—	C	C	++	+	Z+	—			—
	XIII	Normaal.	C	bijna C	+	+	+	Z+			—	C	bijna C	++	+	Z+	—			—
	XIV.	Splenectomie op 22/12 '09.	++	C	C	bijna C	+	Z+			—	++	C	++	+	Z+	—			—
22/1 '10.	XI.	Proeflaparotomie	C	C	C	C	+	—	—	—	—	C	C	bijna C	+	+	+	Z+	—	—
	XII.	Splenectomie op 22/12' 09.	C	C	C	C	+	+	—	—	—	C	C	bijna C	+	+	+	Z+	—	—
	XIV.	Splenectomie	C	C	C	C	+	+	—	—	—	C	C	bijna C	+	+	+	Z+	—	—
25/2 '10.	XI.	Proeflaparotomie	C	++	—	—	—	—	—	—	—	C	++	+	+	—	—	—	—	—
	XII.	Splenectomie op 22/12 '09.	C	++	Z+	—	—	—	—	—	—	C	++	+	+	—	—	—	—	—
	XIV.	Splenectomie	++	+	—	—	—	—	—	—	—	++	+	+	+	—	—	—	—	—

Als cytase werd versch caviaserum gebruikt.

Uit de tabellen blijkt, dat niet alle bloedlichaampjes even goed aan de inwerking van het haemolytisch serum weerstand boden, doch dat geen constant verschil tusschen de chromocyten van normale en miltlooze dieren was aan te toonen.

Antihaemolytisch vermogen van het bloedserum na miltexstirpatie.

In de derde plaats heb ik nagegaan, of het serum van normale en miltlooze dieren een even sterke antihaemolytische kracht heeft. Reeds lang is toch bekend, dat normaal serum het vermogen bezit roode bloedlichaampjes van dezelfde diersoort tegen de inwerking van een haemolytisch serum te beschutten; waarop deze werking berust, is nog niet met zekerheid vastgesteld.

Voor dit onderzoek werd eerst bepaald, hoeveel geïnactiveerd haemolytisch serum, afkomstig van een tegen hondenbloed geïmmuniseerd konijn, en hoeveel cytase noodig waren om een bepaalde hoeveelheid bloedlichaampjes van een normalen hond op te lossen. Het bleek toen, dat in het buisje, waarin waren samengebracht 1 cM.^{3} zoutsolutie + 1 druppel geïnactiveerd haemolytisch serum + 2 druppels cytase + 10 druppels physiologische zoutsolutie + 1 druppel bloedlichaampjesemulsie na 2 uur bij 37^0 volkomen haemolyse was opgetreden. Nu werd een reeks buisjes gevuld met 1 c.M.^{3} zoutsolutie + 1 drup haemolytisch serum + geïnactiveerd hondenserum (van normale of miltlooze honden) in hoeveelheden van 1, 2, 5 of 10 druppels + physiologische zoutoplossing respectievelijk in hoeveelheden van 9, 8, 5 of 0 druppels. Hiervan werd een dubbel stel klaargemaakt; nadat aan het eerste stel dadelijk de cytase in

de vereischte kwantiteit was toegevoegd, werden beide reeksen gedurende 2 uur in de thermostaat van 37^0 gebracht. Daarna werd aan het 1e stel de bloedlichaampjesemulsie en aan het 2e, dat nog geen complement bevatte, zoowel cytase als bloedlichaampjes toegevoegd, en nu, na nogmaals 2 uur bij 37^0, de uitkomst afgelezen. Als cytase werd versch konijnenserum gebruikt.

Datum	Hond, van wiens serum de antihaemolytische kracht werd nagegaan.	I. Aantal druppels verwarmd hondenserum.				II. Aantal druppels verwarmd hondenserum.			
		1	2	5	10	1	2	5	10
3/10 '08	Normale hond P.	+	+	+	++	+	+	++	++
	Normale hond Be.	+	+	+	++	+	+	+	+
	Miltl. hond V. II. Splenect. 31/1 '08	+	+	+	++	+	+	+	+
	Miltl. hond P. III „ 13/2 '08	+	+	+	++	+	+	+	++
11/11 '08	Normale hond Br.	+	+	++	++				
	Normale hond P	+	+	++	++				
	Normale hond K.	+	+	++	++				
	Miltl. hond M. VIII. Splenect. 21/3 '08	+	+	++	++				
	Miltl. hond C. IX. „ 10/4 '08	+	+	++	++				

Uit de tabel (proef van $^3/_{10}$ '08) blijkt, dat in geen der buisjes de haemolyse compleet was, terwijl in het contrôlebuisje, dat in plaats van hondenserum zoutoplossing bevatte, alle bloedlichaampjes hun kleurstof hadden afgegeven. De beschuttende werking van het hondenserum kwam dus duidelijk voor den dag. Merkwaardig is het feit, dat de grootere hoeveelheden hondenserum (10 of 5 druppels) minder bescherming boden dan de kleinere (2 of 1 druppels). Is hierin misschien een

analogon te zien van het feit, dat overmaat van haemolytisch serum de haemolyse remt? Van eenig noemenswaard verschil tusschen de werking van het serum van normale en dat van miltlooze honden was evenwel niets te bespeuren, en evenmin bij een tweede proef ($^{11}/_{11}$ '08), waarbij het bloed van twee andere miltlooze honden vergeleken werd met dat van drie normale (bij deze tweede proef werd aan alle buisjes dadelijk cytase toegevoegd).

VIERDE HOOFDSTUK.

WEERSTANDSVERMOGEN DER ROODE BLOEDLICHAAMPJES TEGEN DE INWERKING VAN HYPOTONISCHE KEUKENZOUT-OPLOSSINGEN NA MILTEXSTIRPATIE.

Bottazzi heeft indertijd bij honden nagegaan, of de miltexstirpatie invloed uitoefende op het weerstandsvermogen der erythrocyten tegenover verdunde keukenzoutoplossingen en daarbij waargenomen, dat reeds een paar dagen na de operatie meer weerstand biedende roode bloedlichaampjes in het bloed optraden. Het resistentievermogen nam dan geleidelijk toe, totdat het een zekere hoogte had bereikt, waarop het gedurende langen tijd bleef. Verder stelde hij nog vast, dat eerst alleen de maximumresistentie steeg en pas een paar dagen later de minimumresistentie. Dit verschijnsel, dat zoowel bij jonge als bij oudere dieren werd waargenomen, is volgens Bottazzi een gevolg van het wegvallen van een functie van de milt: „Cette fonction, observeé par moi, et que j'ai proposé d'appeler catatonistique (κατα et τουιζω), consiste donc à préparer, à l'aide d'attaques incessamment répétées, cette labilité, cette moindre résistance des globules rouges du sang, par suite de laquelle ils peuvent être plus facilement détruits dans les parenchymes hémocytolytiques, parmi lesquels est aussi la rate; ou à

préparer la dissociation de l'hémoglobine du stroma des globules rouges, en diminuant cette espèce d'affinité par laquelle le stroma tient comme emprisonnée l'hémoglobine",

Terwijl de onderzoekingen van DOMENICI bij konijnen tot hetzelfde resultaat leidden als die van BOTTAZZI, kwamen PUGLIESE en LUZZATTI tot de conclusie, dat „chez les chiens, la résistance des globules rouges ne subit pas de modifications notables à la suite de la splénectomie".

Geheel in tegenspraak hiermede is weder de waarneming van BRISSAUD en BAUER, die bij twee konijnen na de wegneming van de milt een tijdelijke vermindering van de resistentie vonden.

Voordat ik tot de beschrijving van mijn eigen proeven overga, wil ik de verschillende methoden om de resistentie van roode bloedlichaampjes tegenover verdunde keukenzoutoplossingen te bepalen, in principe kort weergeven. In hoofdzaak kan men er twee onderscheiden. De eene, ook wel telmethode genoemd, werd het eerst door MALASSEZ aangegeven; hij telde na bepaalde tusschenpoozen de roode bloedlichaampjes, die overgebleven waren in bloed, dat met een gelijke hoeveelheid zoutoplossing van bekende sterkte was verdund; deze cijfers werden tot een curve omgewerkt, die dan een beeld van de resistentie gaf.

CHANEL ging uit van hetzelfde principe; hij bereidde drie oplossingen van natriumsulfaat in water in de verdunningen $^1/_{40}$, $^1/_{80}$ en $^1/_{120}$; deze werden met een gelijke hoeveelheid bloed gemengd en na bepaalde tijden werd dan onderzocht, hoeveel roode bloedlichaampjes nog over waren; door vergelijking van verschillende

bloedsoorten kon hij dan nagaan, van welke de roode cellen het eerst te gronde gingen.

Landois mengde een druppel bloed met een even grooten druppel 0.3 % keukenzoutoplossing en ging onder het mikroskoop na, hoeveel water hij moest toevoegen, totdat alle roode bloedlichaampjes waren vernietigd.

Janowsky en met hem vele andere Russische onderzoekers, gingen aldus te werk: zij telden met het gewone apparaat de roode bloedlichaampjes na 200-malige verdunning met een 0.9 % natriumchloride-oplossing; daarna deden zij een tweede bepaling met een 0.4 % oplossing en telden dan na vijf minuten, hoeveel roode bloedlichaampjes nog over waren. Deze tweede waarde, uitgedrukt in percenten van de eerste, die het totale aantal erythrocyten per m.M.^{3} aangeeft, was dan de resistentiegraad van het onderzochte bloed. Later werd deze methode nog zoover uitgebreid, dat men ook het aantal bloedlichaampjes bepaalde, dat in 0.35 % en 0.3 % chloornatriumsolutie niet oploste.

In 1902 is door Lang uit de kliniek van Janowsky een nieuwe methode gepubliceerd; hij verdunde het bloed 100 maal met 0.4 % chloornatriumoplossing en liet daarna uit een buret 0.2 % chloornatriumoplossing toevloeien, totdat het mengsel zoo doorzichtig was geworden, dat hij door de vloeistof heen schrift van bepaalde grootte kon lezen. Uit de daartoe benoodigde hoeveelheid 0.2 % oplossing werd de resistentie berekend.

De tweede grondmethode, meer algemeen als bloedlichaampjesmethode bekend, werd reeds in 1883 door Hamburger bij zijne onderzoekingen aangewend en is later door talrijke onderzoekers met kleine veranderingen,

doch zonder wijziging van het principe gebruikt. Zij berust hierop, dat men in buisjes zoutoplossingen van verschillende sterkte met wat bloed mengt en dan ziet, in welke verdunning de roode bloedlichaampjes alle nog juist hun kleurstof behouden (minimumresistentie). Wanneer nu nog sterkere verdunningen worden genomen, kan men die concentratie opzoeken, waaraan alle erythrocyten juist hun kleurstof hebben afgegeven; in de daaraan voorafgaande verdunning hebben dus de meest weerstandbiedende cellen nog hæmoglobine vastgehouden (maximumresistentie). Aanvankelijk met grootere hoeveelheden werkende, heeft HAMBURGER later een standaardtoestel gemaakt met buisjes van specialen vorm, waarin 2 c.M.^{3} van de zoutoplossing met 0.05 c.M.^{3} bloed worden gemengd; na 15 minuten wordt dan gecentrifugeerd en daarna het resultaat afgelezen.

Ik bepaalde de resistentie aldus: een reeks buisjes werd gevuld met 2 c.M.^{3} van keukenzoutoplossingen, die beginnende bij 0.60 % telkens 0.02 % in concentratie daalden; als contrôle diende een buisje met 2 c.M.^{3} 0.9 % zoutsolutie. Daarna liet ik in elk buisje een druppel gedefibrineerd bloed vallen uit een druppelbuisje, dat altijd bij deze proeven werd gebruikt en tusschen elke bepaling in met water, alcohol en æther goed gereinigd werd. De buisjes werden dan geschud, na een half uur nog eens en daarna bleven ze rustig staan, om de roode bloedlichaampjes te laten bezinken. Na een paar uur was dit in zooverre geschied, dat aan een zeer lichtroode kleur van de bovenstaande vloeistofkolom beoordeeld kon worden, of bloedkleurstof in oplossing was gegaan. In werkelijkheid ligt de grens iets hooger, omdat oplossing van een spoortje hæmoglobine

aan de zoutoplossing een gele tint verleent. Daar het mij echter veel gemakkelijker viel het eerste optreden van een roode nuance scherp vast te stellen dan van een gele, koos ik de eerste als criterium, waarbij men bovendien nog het voordeel heeft, geen last te ondervinden van de gele verkleuring, die vooral wanneer het serum van het proefdier sterk gekleurd is, door het in den druppel gedefibrineerd bloed aanwezige serum kan worden veroorzaakt.

Op deze wijze kon dus gemakkelijk de minimumresistentie worden bepaald, doch moeilijker was het precies uit te maken, wanneer alle roode bloedlichaampjes hun kleurstof hadden verloren. Zoolang nog een rood bezinksel zich vormde, was het duidelijk, dat de haemolyse niet compleet was, terwijl een volkomen heldere, roode vloeistof op een volledige oplossing der roode bloedlichaampjes wees. Daartusschen waren echter meestal buisjes, waarbij de vloeistofkolom in de bovenste helft helder, in de onderste helft troebel was, zonder dat na 2 à 3 uur een rood bezinksel aanwezig was. De inhoud van deze buisjes werd dan gecentrifugeerd en zoolang nog een rood sediment werd uitgeslingerd, werd de haemolyse als incompleet beschouwd.

Het voor deze bepalingen benoodigde bloed werd aan het oor ontnomen. Bij de eerste proeven werd het in een glazen buisje, dat enkele glaskralen bevatte, opgevangen en door schudden gedefibrineerd; later lieten wij het bloed uit het oor in een porceleinen schaaltje druppelen, waarin het door roeren met twee glasstaven werd gedefibrineerd, dus zoodanig, dat de lucht vrij kon toetreden. Ik wijs hierop, daar HAMBURGER heeft aangetoond, dat de wijze van defibrineeren invloed op

de resistentie der roode bloedlichaampjes uitoefent. Ten bewijze laat ik hier eenige cijfers van HAMBURGER volgen:

	Sterkte van de Na-Cl opl. waarin beginnende kleurstofuittreding zichtbaar is.	
Jugularisbloed } zonder toetreden van	0.73	0.74
Carotisbloed } lucht gedefibrineerd.	0.71	0.72
Jugularisbloed } onder toetreden van	0.69	0.69
Carotisbloed } lucht gedefibrineerd.	0.67	0.67
Jugularisbloed - onder olie opgevangen.	0.74	
„ - zonder toetreden van lucht gedefibrineerd.	0.74	
Carotisbloed - onder olie opgevangen.	0.72	
„ - zonder toetreden van lucht gedefibrineerd.	0.72	

Uit deze cijfers blijkt, dat de roode cellen van bloed, dat zonder toetreden van lucht gedefibrineerd is, reeds haemoglobine afgeven aan zoutoplossingen, waarin de erythrocyten uit bloed, dat onder toetreden van lucht is gedefibrineerd, nog al hun kleurstof behouden. Bloed, waarvan de stolling is belet door het onder olie op te vangen, gedraagt zich in dit opzicht als bloed, dat onder buitensluiten van de lucht is gedefibrineerd. Verder toonen de bovenstaande cijfers aan, dat de erythrocyten uit arterieel bloed iets meer weerstand bieden, dus nog een zwakkere keukenzoutoplossing zonder kleurstofafgifte verdragen, dan die uit veneus bloed. Ik kon hetzelfde bij hondenbloed vaststellen.

	Bloed uit:		
	a. femor.	v. femor.	v. lienalis.
Concentratie der NaCl-oplossing, waarbij de roode bl.lich. kleurstof beginnen af te geven.	0.44	0.46	0.46
Concentratie der NaCl-oplossing, waarbij de haemolyse nog juist niet compleet is.	0.36	0.38	0.38

Op de boven aangegeven wijze bepaalde ik nu de resistentie der roode bloedlichaampjes van normale en van miltlooze honden. Toen ik hiermede begon, beschikte ik over 3 miltlooze honden, die reeds respectievelijk 10 maanden, $8^1/_2$ maand en bijna 8 maanden zonder milt hadden geleefd (zie tabel I).

% Na Cl.	5—12—1908.					12—12—1908.					19-12'08.		6—2—1909.			
	Miltloos.			Normaal.		Miltloos.			Normaal.		Miltl.	Norm.	Miltloos.		Normaal.	
	Puk.	Mina.	Corry.	Kees.	Bregje.	Puk.	Mina.	Corry.	Kees.	Bregje.	Puk.	Kees.	Puk.	Mina.	Kees.	Bregje.
0.50																
0.48	GEEN HAEMOLYSE.					GEEN HAEMOLYSE.					GEEN HAEMOLYSE.		GEEN HAEMOLYSE.			
0.46															+	
0.44				+	+				+	+					+	+
0.42			+	+	+			+	+	+		+			+	+
0.40			+	+	+			+	+	+		+			+	+
0.38			+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+	+
0.36		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
0.32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+
0.30	+	+	+			+	+	+			+		+	+		
0.28	+	+	+			+	+	+			+		+	+		
0.26	+	+					+							+		
0.24	+															
0.22																
0.20	COMPLETE HAEMOLYSE.					COMPLETE HAEMOLYSE.					COMPLETE HAEMOLYSE.		COMPL. HAEMOLYSE.			
0.18																
Physiol. Zoutoplossing.	GEEN HAEMOLYSE.					GEEN HAEMOLYSE.					GEEN HAEMOLYSE.		GEEN HAEMOLYSE.			

Zooals uit de tabel blijkt, was bij twee der miltlooze honden zoowel de minimum- als de maximumresistentie hooger dan bij de normale; bij den derden miltloozen hond was het verschil veel minder duidelijk. Deze onderzoekingen werden eenige malen met denzelfden uitslag herhaald, doch daar het mogelijk was, dat hier rasinvloeden of individueele eigenaardigheden in het spel waren, werden ze aan een andere serie honden voortgezet. Daarbij kon, indien hetzelfde verschijnsel weer optrad, tevens worden nagegaan, hoeveel tijd na de splenectomie moest verloopen, voordat een verhooging van de resistentie aantoonbaar was.

Ik begon deze nieuwe proeven met 6 honden; nadat drie- of viermaal het weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes was bepaald, werd bij twee honden de milt geexstirpeerd; bij een derden hond werd, om den eventueelen invloed van een laparotomie te leeren kennen, na opening van de buikholte alleen een stuk net weggenomen. Daarna werd zoowel van deze drie als van de 3 andere honden de resistentie nog meermalen vastgesteld (zie tabel II).

Het bleek nu, dat over het algemeen de resistentie der roode bloedlichaampjes bij normale honden slechts weinig schommelde; alleen enkele bepalingen weken wat af, zonder dat de oorzaak daarvan duidelijk werd.

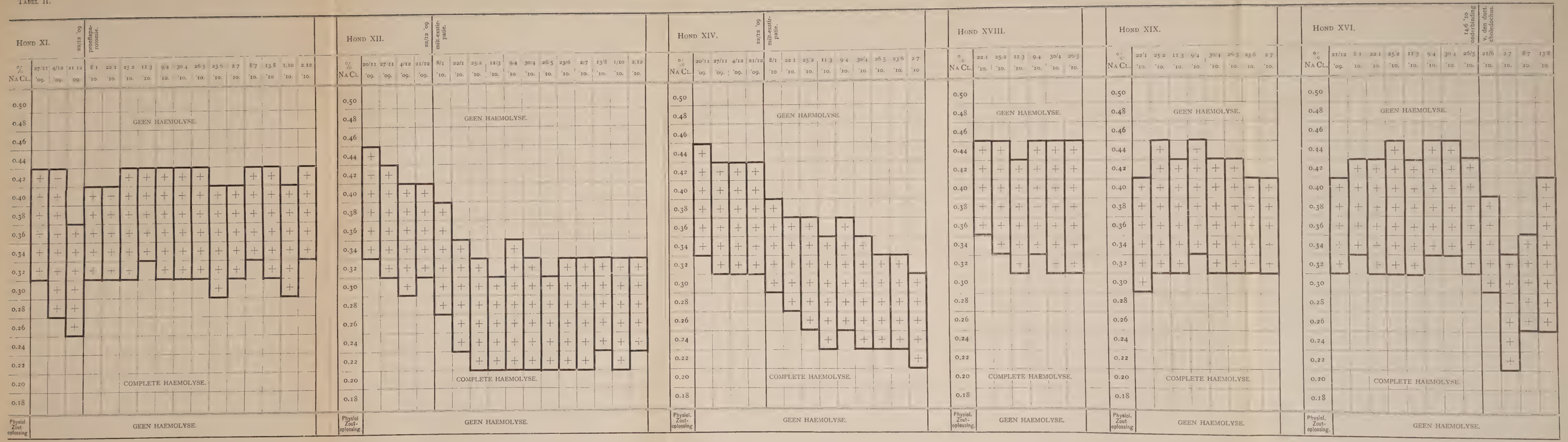
De laparotomie met daarbij verrichte resectie van een stuk omentum oefende op de resistentie geen invloed uit.

Na de splenectomie trad een geleidelijke stijging van de resistentie op, die na 2 maanden een bepaalde hoogte had bereikt, waarop zij met kleine schommelingen bleef staan.

Wanneer men de data der verschillende bepalingen nagaat, ziet men, dat steeds gelijktijdig de resistentie bij de normale en miltlooze honden werd onderzocht en dat daarbij constant een duidelijk verschil werd gevonden. Invloed van de temperatuur op de verschillende gevonden waarden was hier dus buitengesloten. Ik wijs hier met nadruk op, omdat volgens Kiss de temperatuur invloed zou uitoefenen op de haemolyse door verdunde zoutoplossingen, in dien zin, dat bij lage temperatuur de haemolyse sterker was dan bij hooge. Kiss werkte echter met temperatuursverschillen van meer dan 25^0 en liet deze doorgaans veel langer in werken, terwijl mijn proeven steeds bij kamertemperatuur werden genomen.

In 't geheel deed ik op de boven beschreven wijze, dus met gedefibrineerd bloed, 88 bepalingen bij honden, n.l. 58 bij normale (de bepalingen bij hond XI, na de proeflaparotomie verricht, zijn hierbij gerekend) en 30 bij miltlooze. De sterkte van de keukenzoutoplossingen, waaraan de roode bloedlichaampjes hun kleurstof beginnen af te geven, vond ik aldus over de verschillende bepalingen verdeeld:

TABEL II.


HOND XI.
22/12 '09 pneumatax. roiomie.
% NA CL.
27/11 '09
4/12 '09
21/12 '09
8/1 '10
22/1 '10
25/2 '10
11/3 '10
9/4 '10
30/4 '10
26/5 '10
23/6 '10
2/7 '10
8/7 '10
13/8 '10
1/10 '10
2/12 '10
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
GEEN HAEMOLYSE.
COMPLETE HAEMOLYSE.
Physiol Zout-oplossing
GEEN HAEMOLYSE.
HOND XII.
22/12 '09 milt-exstir-patie.
% NA CL.
20/11 '09
27/11 '09
4/12 '09
21/12 '09
8/1 '10
22/1 '10
25/2 '10
11/3 '10
9/4 '10
30/4 '10
26/5 '10
23/6 '10
2/7 '10
13/8 '10
1/10 '10
2/12 '10
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
GEEN HAEMOLYSE.
COMPLETE HAEMOLYSE.
Physiol Zout-oplossing
GEEN HAEMOLYSE.
HOND XIV.
22/12 '09 milt-exstir-patie.
% NA CL.
20/11 '09
27/11 '09
4/12 '09
21/12 '09
8/1 '10
22/1 '10
25/2 '10
11/3 '10
9/4 '10
30/4 '10
26/5 '10
23/6 '10
2/7 '10
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
GEEN HAEMOLYSE.
COMPLETE HAEMOLYSE.
Physiol. Zout-oplossing
GEEN HAEMOLYSE.
HOND XVIII.
% NA CL.
22/1 '10
25/2 '10
11/3 '10
9/4 '10
30/4 '10
26/5 '10
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
GEEN HAEMOLYSE.
COMPLETE HAEMOLYSE.
Physiol. Zout-oplossing
GEEN HAEMOLYSE.
HOND XIX.
% NA CL.
22/1 '10
25/2 '10
11/3 '10
9/4 '10
30/4 '10
26/5 '10
23/6 '10
2/7 '10
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
GEEN HAEMOLYSE.
COMPLETE HAEMOLYSE.
Physiol. Zout-oplossing
GEEN HAEMOLYSE.
HOND XVI.
14/6 '10 ondr.binding v. den ductus choledochus.
% NA CL.
21/12 '09
8/1 '10
22/1 '10
25/2 '10
11/3 '10
9/4 '10
30/4 '10
26/5 '10
21/6 '10
2/7 '10
8/7 '10
13/8 '10
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
GEEN HAEMOLYSE.
COMPLETE HAEMOLYSE.
Physiol. Zout-oplossing
GEEN HAEMOLYSE.

% Na Cl.	Normale Honden.	Miltlooze Honden.
0.48	bij 1 bepalingen.	bij 0 bepalingen.
0.46	„ 3 „	„ 0 „
0.44	„ 17 „	„ 0 „
0.42	„ 24 „	„ 2 „
0.40	„ 12 „	„ 0 „
0.38	„ 0 „	„ 5 „
0.36	„ 1 „	„ 6 „
0.34	„ 0 „	„ 5 „
0.32	„ 0 „	„ 9 „
0.30	„ 0 „	„ 3 „
Totaal.	58 bepalingen.	30 bepalingen.
Gemiddeld.	$\frac{24.58}{58} = 0.424$ % Na Cl. Afgerond 0.42 %.	$\frac{10.38}{30} = 0.346$ % Na Cl. Afgerond 0.35 %.

Complete haemolyse gaven de volgende zoutoplossingen:

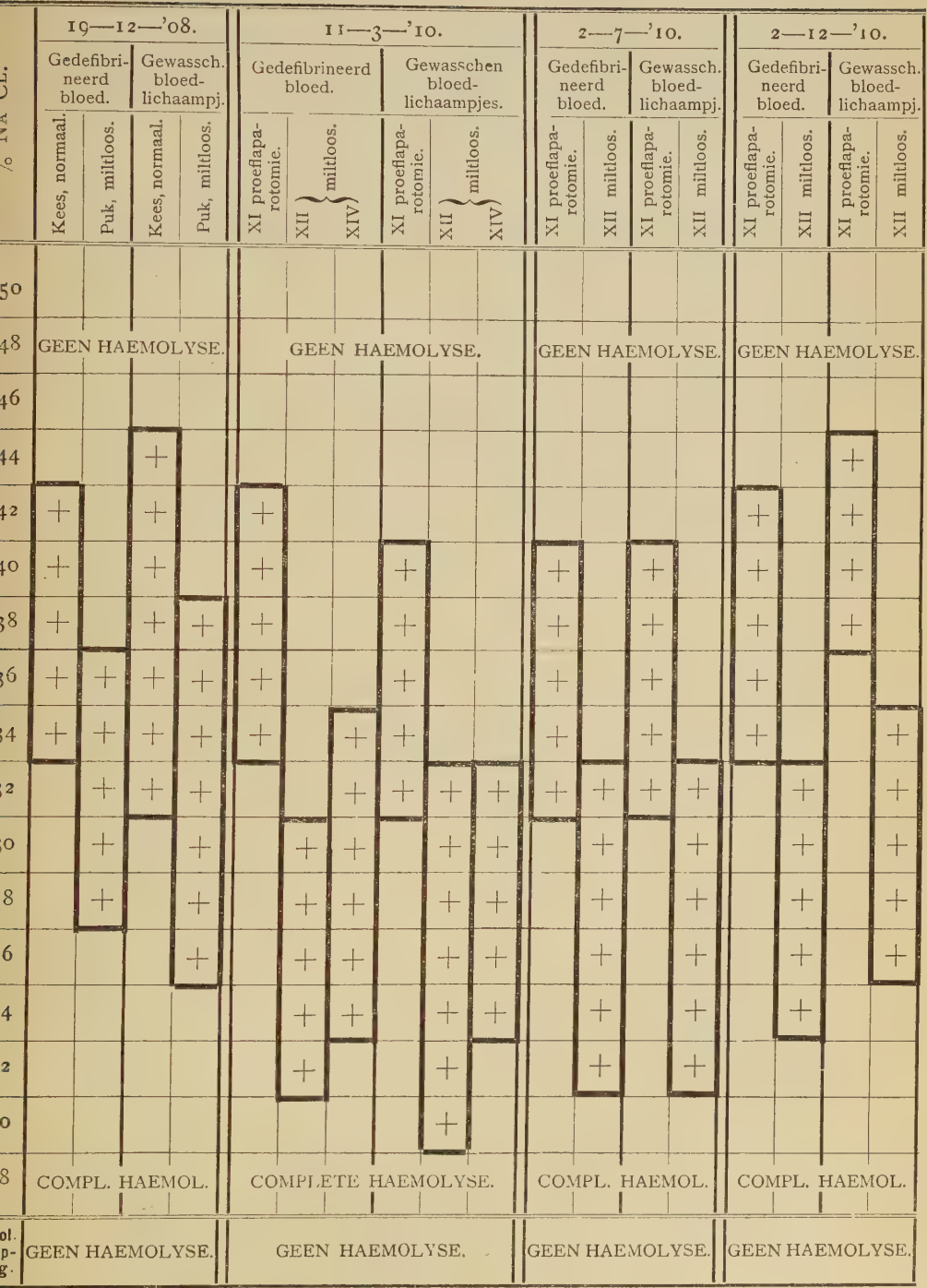
% Na Cl.	Normale Honden.	Miltlooze Honden.
0.36	bij 1 bepalingen.	bij 0 bepalingen.
0.34	„ 4 „	„ 0 „
0.32	„ 12 „	„ 0 „
0.30	„ 34 „	„ 0 „
0.28	„ 5 „	„ 1 „
0.26	„ 1 „	„ 8 „
0.24	„ 1 „	„ 4 „
0.22	„ 0 „	„ 8 „
0.20	„ 0 „	„ 9 „
Totaal.	58 bepalingen.	30 bepalingen.
Gemiddeld.	$\frac{17.66}{58} = 0.304$ % Na Cl. Afgerond 0.30 %.	$\frac{68.8}{30} = 0.229$ % Na Cl. Afgerond 0.23 %.

	Normaal.	Miltloos.
Gemiddelde sterkte van de zoutoplossing, waarbij beginnende haemoglobineuittreding zichtbaar is.	0.42 %	0.35 %
Gemiddelde sterkte van de zoutoplossing, die juist complete haemolyse geeft.	0.30 %	0.23 %
Verschil	0.12 %	0.12 %

Uit deze cijfers blijkt duidelijk, dat bij miltlooze honden zoowel de grens, waar de haemolyse begint, als die, waar zij compleet wordt, liggen bij zoutsolutie van minder concentratie dan bij normale honden; ten opzichte van elkaar zijn de grenzen echter niet verschoven.

De verhoogde resistentie kan dus niet berusten op een verdwenen zijn van de minder goed weerstand biedende erythrocyten, want dan zou alleen de minimumresistentie stijgen, bij gelijk blijven van de maximumresistentie.

Bij een paar proeven werd niet alleen het weerstandsvermogen van erythrocyten uit gedefibrineerd bloed, waarbij invloed van het serum mogelijk was, doch ook dat van met physiologische zoutsolutie gewasschen bloedlichaampjes bepaald, en toen de uitkomsten werden vergeleken, bleken deze niet geheel met elkaar overeen te stemmen. (Zie tabel III).


% NaCl.
19—12—'08.
Gedefibrineerd bloed.
Gewassch. bloedlichaampj.
Kees, normaal.
Puk, miltloos.
Kees, normaal.
Puk, miltloos.
11—3—'10.
Gedefibrineerd bloed.
Gewasschen bloedlichaampjes.
XI proeflapa-rotomie.
XII miltloos. XIV
XI proeflapa-rotomie.
XII miltloos. XIV
2—7—'10.
Gedefibrineerd bloed.
Gewassch. bloedlichaampj.
XI proeflapa-rotomie.
XII miltloos.
XI proeflapa-rotomie.
XII miltloos.
2—12—'10.
Gedefibrineerd bloed.
Gewassch. bloedlichaampj.
XI proeflapa-rotomie.
XII miltloos.
XI proeflapa-rotomie.
XII miltloos.
50
48
46
44
42
40
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
GEEN HAEMOLYSE.
GEEN HAEMOLYSE.
GEEN HAEMOLYSE.
GEEN HAEMOLYSE.
COMPL. HAEMOL.
COMPLETE HAEMOLYSE.
COMPL. HAEMOL.
COMPL. HAEMOL.
Kol. op-leg.
GEEN HAEMOLYSE.
GEEN HAEMOLYSE.
GEEN HAEMOLYSE.
GEEN HAEMOLYSE.

De resistentie van gewasschen bloedlichaampjes was of iets hooger (bij h. XIV op 11/3 '10), of iets lager (bij h. XI en XII op 2/12 '10) of gelijk (bij h. XI en XII op 2/8 '10) aan die van ongewasschen; ook was bij de eerste de resistentiebreedte wel eens wat grooter (bij Kees en Puk op 19/12 '08 en bij h. XII op 11/3 '10). Doch dadelijk blijkt uit de tabel, dat onverschillig of gedefibrineerd bloed of gewasschen lichaampjes werden gebruikt, steeds de cellen van miltlooze dieren meer weerstand boden dan die van normale.

Evenmin als bij een vroeger onderzoek, waarbij erythrocyten met sterk verlaagd weerstandsvermogen met normale werden vergeleken (bepalingen van bloed van patiënten met haemolytischen icterus), was het dus hier noodig de roode bloedlichaampjes vooraf te wasschen. Verschillende Duitsche onderzoekers zijn het hiermede niet eens; zoo schrijft SATTLER bijv.: „Es muss bei allen Resistenzuntersuchungen verlangt werden, dass die roten Blutkörperchen durch zwei- bis dreimaliges Waschen in physiologischer Kochsalzlösung von ihrem Serum befreit werden." Het komt mij voor, dat SATTLER te sterk generaliseert, zich misschien mee laat slepen door de techniek der serologische methoden, waarbij het in de meeste gevallen zeker noodig is de roode bloedlichaampjes van het serum te scheiden, daar dit èn door zijn complementgehalte, èn door zijn antihaemolytisch vermogen reeds storend zou kunnen werken. Ook heb ik tot nu toe nog geen uitkomsten verkregen, die mij van de juistheid van WIDAL's bewering konden overtuigen, dat lichte vermindering van de resistentie soms alleen bij gebruik van gewasschen bloedlichaampjes (globules déplasmatisés) duidelijk zou worden.

Al wekten de voorafgaande proeven den indruk, dat het verhoogde weerstandsvermogen onafhankelijk was van het serum en alleen aan de erythrocyten gebonden, toch moest worden nagegaan, of het serum van miltlooze dieren misschien het vermogen bezat, roode bloedlichaampjes van normale dieren meer weerstandbiedend te maken. Niet dat deze mogelijkheid zoo voor de hand lag, juist in verband met de vorige proeven was zij eerder onwaarschijnlijk, maar toch moest zij worden overwogen. Door verschillende onderzoekers is n.l. vastgesteld, dat bij bijna alle vormen van icterus, enkele vormen van haemolytischen icterus uitgezonderd, een verhoogd weerstandsvermogen ten opzichte van hypotonische keukenzoutoplossingen optreedt, dat zoowel aan gewasschen als aan ongewasschen bloedlichaampjes aantoonbaar is. Volgens Vaquez, Ribierre, Rist en Ribadeau-Dumas zou nu het toevoegen van wat icterisch serum aan normale erythrocyten hunne resistentie verhoogen; serum, dat van te voren op 55° was verwarmd, zou dat vermogen niet bezitten. Ik heb mij toen afgevraagd, of ik deze waarneming van Vaquez en Ribierre kon bevestigen en ook of het serum van miltlooze dieren een dergelijke werking kon uitoefenen als icterisch serum. Daartoe werd bij hond XVI (normaal) de ductus choledochus onderbonden, waarna een flinke icterus optrad, vergezeld door een duidelijke toeneming van de resistentie der roode bloedlichaampjes (zie tabel II). Volgens de Fransche voorstelling moest dus het serum van dit dier de verhoogde resistentie op normale bloedcellen kunnen overbrengen. Teneinde dit na te gaan werden 4 reeksen van buisjes met de keukenzoutoplossingen van geleidelijk dalende concentratie gevuld; bij reeks 1 kwam in elk buisje één

druppel gedefibrineerd bloed van hond XI (contrôle-hond met de proeflaparotomie, nog in het bezit van de milt, niet icterisch), bij reeks 2 één druppel gedefibrineerd bloed van hond XVI, bij reeks 3 één druppel van een mengsel van gewasschen bloedlichaampjes van hond XI en versch serum van hond XVI, bij reeks 4 één druppel van een dergelijk mengsel, doch hier was het serum van hond XVI te voren verwarmd.

Daarna werden de buisjes op de gewone wijze behandeld en het resultaat in tabel IV opgeteekend.

Daaruit is dadelijk te zien, dat het weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes van hond XI even hoog bleef, onverschillig of ze in hun eigen serum of in versch of verwarmd serum van hond XVI waren gesuspendeerd; van een resistentie-verhoogende werking van het icterische serum was dus niets te bespeuren.

Evenmin bleek bij een andere proef het serum van miltlooze dieren deze eigenschap te bezitten; hierbij werd de resistentie bepaald van de volgende zes bloedsoorten en bloedlichaampjes-serummengsels:

1°. Gedefibrineerd bloed van hond XI (contrôlehond, niet ontmilt).

2°. Mengsel van gewasschen bloedlichaampjes van hond XI en versch serum van hond XII (miltloos).

3°. Gewasschen bloedlichaampjes van hond XI.

4°. Gedefibrineerd bloed van hond XII.

5°. Mengsel van gewasschen bloedlichaampjes van hond XII en versch serum van hond XI.

6°. Gewasschen bloedlichaampjes van hond XII.

Een blik op tabel V, die de uitkomst van deze laatste proef weergeeft, versterkt opnieuw den indruk, dat de verschillen in weerstandsvermogen alleen aan de

% NA CL.	TABEL IV. 8—7—'10.					TABEL V. 2—7—'10.					
	1	2	3	4		1	2	3	4	5	6
0.50					0.50						
0.48	GEEN HAEMOLYSE.				0.48	GEEN HAEMOLYSE.					
0.46					0.46						
0.44					0.44						
0.42	+		+	+	0.42						
0.40	+		+	+	0.40	+	+	+			
0.38	+		+	+	0.38	+	+	+			
0.36	+		+	+	0.36	+	+	+			
0.34	+	+	+	+	0.34	+	+	+			
0.32		+			0.32	+	+	+	+	+	+
0.30		+			0.30				+	+	+
0.28		+			0.28				+	+	+
0.26		+			0.26				+	+	+
0.24					0.24				+	+	+
0.22					0.22				+	+	+
0.20	COMPL. HAEMOLYSE.				0 20	COMPLETE HAEMOLYSE.					
0.18					0.18						
Physiol. Zoutoplossing.	GEEN HAEMOLYSE.					GEEN HAEMOLYSE.					

TABEL IV.

1 gedefibrineerd bloed van hond XI.
2 gedefibrineerd bloed van hond XVI.
3 gewasschen bloedlich. van hond XI + versch serum van hond XVI.
4 gewasschen bloedlich. van hond XI + verwarmd serum van hond XVI.

TABEL V.

1 gedefibrineerd bloed van hond XI.
2 gewasschen bloedlich. van hond XI + versch serum van hond XII.
3 gewasschen bloedlich. van hond XI.
4 gedefibrineerd bloed van hond XII.
5 gewasschen bloedlich. van hond XII + versch serum van hond XI.
6 gewasschen bloedlich. van hond XII.

roode bloedlichaampjes gebonden zijn. Hetzij in hun eigen serum, hetzij in dat van den anderen hond, hetzij in physiologische zoutoplossing onderzocht, steeds boden de erythrocyten van den miltloozen hond meer weerstand. Het serum van den miltloozen hond was niet in staat de normale bloedlichaampjes resistenter te maken, evenmin als normaal serum het weerstandsvermogen van de chromocyten van miltlooze honden kon verzwakken.

Welke samenhang bestaat er nu tusschen het gemis van de milt en het verhoogd weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes? Een vraag gemakkelijker te stellen dan te beantwoorden. Het verschijnsel, waarop de resistentiebepaling berust, het uittreden van bloedkleurstof, is een uiterst gecompliceerd proces, dat nog geenszins volledig is verklaard. HAMBURGER heeft getracht eenig licht in dit duistere probleem te werpen, steunend op zijn hypothese over den bouw van het roode bloedlichaampje. Volgens hem zou dit bestaan uit een protoplasmanet, welks open of gesloten mazen met vloeistof gevuld zijn. Alleen deze bezit wateraantrekkend vermogen; het protoplasmanet neemt aan dit proces geen deel. Wanneer nu de intraglobulaire vloeistof water op- en daardoor in volumen toeneemt, wordt het protoplasmanet gerekt en laat op den duur kleurstof door. De resistentie van een rood bloedlichaampje tegenover een zoutoplossing hangt dus af van drie grootheden: 1e van het wateraantrekkend vermogen van de intraglobulaire vloeistof; 2e van het procentisch volumen der intraglobulaire vloeistof; 3e van de resistentie van het protoplasmanet.

Deze laatste factor is waarschijnlijk van zeer veel belang; voorloopig staat ons echter geen methode ten dienste, om de resistentie van het protoplasma van ver-

schillende soorten bloedlichaampjes met elkaar te vergelijken, daar wij de twee andere grootheden niet op voldoende wijze kunnen uitschakelen.

Misschien gelukt het langs andere wegen nader tot ons doel te komen. Langzamerhand zijn ons verschillende voorwaarden bekend geworden, waarbij regelmatig een verhooging van het weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes schijnt op te treden. (Zie o. a. Osmot. Druck u. Ionenl. i. d. med. Wiss. Bd. I, waar HAMBURGER reeds verschillende voorbeelden geeft.)

Door talrijke onderzoekers (von LIMBECK, CHANEL, RIBIERRE, VAQUEZ, STRAUSS e. a.) is waargenomen, dat de roode bloedlichaampjes van icterische patiënten meestal meer weerstand bieden tegen de inwerking van hypotonische keukenzoutoplossingen, dan die van normale personen. Ook bij dieren, die na onderbinding van den ductus choledochus icterisch werden, zag men dit verschijnsel optreden, en eveneens na intraperitoneale of intraveneuze inspuiting van galzure zouten, met name van taurocholzure natrium.

Een uitzondering hierop vormen de zeldzame gevallen van haemolytischen icterus, die wij nader hebben leeren kennen door de onderzoekingen van CHAUFFARD en andere Fransche klinici, waarbij soms in plaats van een verhoogde een sterk verlaagde resistentie wordt aangetroffen. Is dus dit feit afdoende vastgesteld, een bevredigende verklaring is nog niet gegeven. VON LIMBECK nam aan, dat door de bij icterus in het bloed circuleerende galzure zouten de meest gevoelige erythrocyten vernietigd zouden worden, waardoor dus alleen de meer resistente zouden overblijven. Volgen deze opvatting moest dus het grootste weerstandsvermogen onveranderd blijven;

dit blijkt echter ook verhoogd en daarmede valt de verklaring van Von Limbeck. Vaquez en Ribierre geven de volgende voorstelling: „Ainsi le globule rouge menacé par l'action hémolytique des sels biliaires réalise dans l'organisme de l'ictérique son immunisation, probablement sous l'influence d'antihémolysines produites par vaccination, après des déstructions modérées mais répétées de globules". Deze immunisatie zou dan bestaan in in een wijziging van de permeabiliteit van het stroma van het roode bloedlichaampje.

Janowsky vond bij infectieziekten het weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes verhoogd, welke waarneming later door Jakuschewsky werd bevestigd. Lang zag hetzelfde verschijnsel optreden bij lijders aan carcinoma ventriculi en wijst erop, dat men de anaemie als zoodanig niet als oorzaak mag aannemen, daar bij twee andere gevallen van zware secundaire anaemie de verhoogde resistentie zich niet liet aantoonen.

Hij geeft een dergelijke hypothese als Vaquez en Ribierre; bij den carcinoomlijder circuleeren in het bloed giftige stoffen, die o.a. haemolytisch werken; daarop reageert het organisme met een verhoogd weerstandsvermogen der roode bloedlichaampjes, dat dan ook bij de inwerking van hypotonische keukenzoutoplossingen tot uiting komt.

Op merkwaardige resistentieveranderingen stootten Morawitz en Pratt bij een onderzoek over experimenteele anaemieën. Zij maakten konijnen anaemisch door dagelijksche onderhuidsche inspuitingen van zoutzure phenylhydrazine; doch na 4 tot 5 dagen gelukte de haemoglobinebepaling niet meer, daar het onmogelijk was door gedestilleerd water de roode bloedlichaampjes volkomen te vernietigen; bij nader onderzoek bleek dit

te berusten op hun sterk verhoogd weerstandsvermogen. Daarentegen vonden zij bij 2 konijnen, die door bloedonttrekkingen anaemisch waren gemaakt, slechts een zeer geringe toeneming van de resistentie; ook hier scheen het te gronde gaan van roode bloedlichaampjes in het lichaam weer een rol te spelen, want bij een derde konijn, dat door aderlatingen bloedarm werd gemaakt en tegelijkertijd met lakkleurig bloed intraperitoneaal werd ingespoten, was reeds na 8 dagen de resistentie duidelijk verhoogd.

Volkomen overeenstemmende resultaten verkregen ITAMI en PRATT: zeer sterke verhooging der resistentie na inspuiting met phenylhydrazine, geen noemenswaardige stijging bij aderlatingsanaemie, flinke toeneming, wanneer tevens lakkleurig bloed ingespoten werd.

Hierbij merkten zij op, dat de stijging gepaard ging met een sterke vermeerdering van de stromabestanddeelen der roode bloedlichaampjes. Hetzelfde nam HIRSCHFELD waar bij phenylhydrazine-anaemie. Ook SATTLER verkreeg dergelijke uitkomsten; hij spoot konijnen intraperitoneaal of intraveneus in met hun eigen, aan het oor afgenomen bloed en zag daarna verhoogde resistentie en vermeerdering der stromata. Terwijl de vorige onderzoekers den indruk kregen, dat deze twee verschijnselen gelijken tred met elkaar hielden, komt ROSENTHAL op grond van zijn proeven tot de conclusie, dat tusschen beide geen parallellisme bestaat. [1])

1) Mijn eigen proeven bij konijnen leidden tot uiteenloopende resultaten; van 2 konijnen, die met intraveneuse bloedinspuitingen werden behandeld, steeg bij het eene de resistentie der erythrocyten een weinig, terwijl zij bij het andere daalde.

De bepalingen bij normale en miltlooze konijnen gaven de volgende uitkomsten:

	Concentratie der NaCl-oplossing, waarbij de kleurstofuittreding begint.	Concentratie der NaCl-oplossing, waarbij de haemolyse juist compleet is.
Normale konijnen. (gemiddelde uit 59 bepalingen).	0.46%	0.36%
Miltloos konijn. (gemiddelde uit 3 bepalingen) . .	0.43%	0.29%

Het aantal waarnemingen bij miltlooze konijnen is echter zoo gering, dat aan de uitkomst niet veel waarde mag worden toegekend.

Kunnen nu de vermeerderde resistentie der roode bloedlichaampjes, die in verschillende intensiteit onder de zoo juist beschreven voorwaarden tot stand komt, en die, welke bij miltlooze dieren tot uiting komt, onder een gezichtspunt worden samengevat? Alvorens de meening, die ik mij hierover heb gevormd, nader uiteen te zetten, moet ik er nadrukkelijk op wijzen, dat ik hier geen door feiten gesteunde verklaring kan geven, doch slechts een voorstelling, die uitsluitend als werkhypothese recht van bestaan heeft.

Mij afvragende, of de verschillende bovengenoemde omstandigheden niet door een gemeenschappelijke oorzaak het resistentievermogen zouden kunnen verhoogen, viel het mij op, dat zij allen hierin overeenkomen, dat roode bloedlichaampjes in verhoogde mate te gronde gaan. Wat de phenylhydrazinevergiftiging en de bloedinspuitingen aangaat behoeft dit geen betoog, terwijl bij icterus de haemolytische werking der galzure zouten in aanmerking komt, al zou ik de uitspraak van Lyon-Caen „Une augmentation de la résistance ou une résistance normale des globules rouges au cours d'une ictère indique le passage de sels biliaires dans le sang et l'urine; c'est, si l'on veut, un réactif des sels biliaires", in hare algemeenheid niet willen aanvaarden. De anaemie, die zoo dikwijls bij leiders aan carcinoma ventriculi of infectieziekten voorkomt, wijst ook duidelijk op een verhoogde bloeddestructie.

Zou deze factor ook bij miltlooze dieren in het spel kunnen zijn? Normaal gaan steeds roode bloedlichaampjes te gronde, die telkens door nieuwe worden vervangen. Dit te gronde gaan vindt o.a. plaats in de milt, de afvalsproducten worden afgevoerd langs de vena lienalis

naar de lever en komen, voor zoover zij daar niet worden teruggehouden, pas na passage van de lever in den verderen bloedsomloop. Bij het miltlooze dier wordt deze functie door andere organen overgenomen, o.a. waarschijnlijk door lymphklieren, hæmolymphklieren en beenmerg. Daar deze organen voor een belangrijk deel niet tot het gebied der v. portae behooren, komen de afvalsproducten der te gronde gegane erythrocyten in het bloed van den grooten kringloop zonder dat zij, zooals dat bij de milt het geval was, eerst door de lever zijn gestroomd en zouden dan volgens mijn veronderstelling den weerstand der roode bloedlichaampjes kunnen verhoogen. Op de vraag, waarom en hoe het dan onder die omstandigheden tot een verhoogde resistentie komt, moet ik het antwoord schuldig blijven.

Dit verschijnsel te beschouwen als een verweermiddel van het organisme tegen de giften, die zijn roode bloedlichaampjes dreigen te vernietigen, of tegen de nog nooit zeker aangetoonde haemolysinen, die door te gronde gaande, eigen erythrocyten zouden worden verwekt, is geen verklaring, doch een slechts op vermoedens berustende mogelijkheid. Doch hetzelfde bezwaar kan tegen mijn hypothese worden ingebracht, daar ik geen enkel argument tot verdediging kan aanvoeren. Ja, de verlaagde resistentie bij den haemolytischen icterus pleit er zelfs tegen, doch wanneer men de verandering van het weerstandsvermogen als de primaire oorzaak opvat, verliest het bezwaar veel van zijn kracht.

Misschien gelukt het iets verder te komen, wanneer men er in mocht slagen, het miltvenenbloed dadelijk in den grooten kringloop te brengen, zonder dat het eerst de lever heeft doorstroomd. Een anastomose aan te

leggen tusschen de vena lienalis en een in de vena cava inferior uitmondende vena leek mij technisch niet uitvoerbaar; toch schijnt, zooals mij later bleek, een dergelijk chirurgisch kunststuk door JOANNOVICS en PICK met goed gevolg te zijn volbracht.

Misschien wordt het mij mogelijk, langs dezen of een anderen weg voortwerkend, de juistheid mijner hypothese te bewijzen of hare onhoudbaarheid aan te toonen.

LITERATUUR.

G. Adelmann. Deutsch. Klinik, 1856, no. 17 en 18. Arch. f. klin. Chir. Bd. 36, 1887, pag. 442.

L. Asher. Deutsch. med. Wochenschr. 1911, pag. 1252.

Assolant. Sur la rate, Paris 1801, gecit. n. Azzurrini en Massart.

F. Azzurrini en G. Massart. Lo Sperimentale, ann. 58, 1904, pag. 629.

W. Bain. Journ. of Physiol. V. 29, 1903, pag. 352.

Bardeleben. Diss. Berlijn, 1841, gecit. n. Azzurrini en Massart.

Bathias. Thése de Lyon, 1893, gecit. n. Azzurrini en Massart.

Baumann. Journ. of Physiol. V. 29, 1903.

R. Bayer. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 21, 1910, pag. 338 en Bd. 22, 1910—11, pag. 111 en 532.

Béclard. Arch. génér. de Méd. 1848, gecit. n. Gurwitsch.

F. Bessel—Hagen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 62, 1900, pag. 188.

A. Biedl en A. Decastello. Pflüg. Arch. Bd. 86, 1901, pag. 259.

A. Bier. Hyperaemie als Heilmittel, Berlin, 1905, pag. 21.

G. Bizzozero en G. Salvioli. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1879, pag. 273.

R. Blumenthal en P. Morawitz. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1907, pag. 25.

L. Blumreich en M. Jacobi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29, 1898, pag. 419. Berl. klin. Wochenschr. 1897, pag. 444.

E. Bordet. Thése de Paris, 1897.

P. Bottazzi. Arch. Ital. de Biol. T. 24, 1895, pag. 462.

Brissaud en Bauer. C. R. Soc. de Biol. T. 62, 1907, pag. 1068.

C. M. Brogsitter. Charité-Annalen, Bd. 33, 1909, pag. 499.

Calamida. Zentralbl. f. Bakter. Bd. 30, pag. 374, gecit. n. Dobbertin.

Ceci. Wien. klin. Wochenschr. 1889, II pag. 424.

G. Ceresole. Ziegl. Beitr. Bd. 17, 1895, pag. 602.

Charrin en Moussu. C. R. Ac. d. Scienc. 1905, pag. 1118.
B. Credé. Arch. f. klin. Chir. Bd. 28, 1883, pag. 401.
G. Crescenzi. Lo Sperimentale, ann. 58, 1904, pag. 547.

A. Dastre. C. R. Soc. de Biol. 1893, pag. 584.
L. Deutsch. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, pag. 689.
F. Dobbertin. Diss. Leipzig, 1907.
O. Domenici. Gazz. degli Osped. no. 61, 1895, gecit. n. Bottazzi.

v. Ebner. Lehrb. der Gewebelehre, gecit. n. Naegeli.
J. E. G. van Embden. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30, 1899, pag. 19.
P. Emelianow. Arch. d. Scienc. biol. T. 2, 1893, pag 135.
A. Eternod. Rev. méd. d. l. Suisse Rom. T. 5, 1885, pag. 24.

P. Foa. Arch. Ital. de Biol. T. 4, 1883, pag. 299.
P. Foa en T. Carbone. Ziegl. Beitr. Bd. 5. 1889 pag. 246.
Franzolini. Gaz. médic. Ital. 1882, gecit. n. Vulpius.
H. Freiberg. Diss. Dorpat, 1892.
Freyer. Diss. Königsberg, 1872, gecit. n. Neumann.
Funke. Diss. Leipzig, 1851, gecit. n. Glass.

U. Gabbi. Ziegl. Beitr. Bd. 19, 1896, pag. 647.
V. Glass. Diss. Dorpat, 1889.
A. Goodall, G. L. Gulland en D. N. Paton. Journ. of Physiol. V. 30, 1904, pag. 1.
L. Griffini. Arch. Ital. de Biol. T. 3, 1883, pag. 212.
L. Griffini en G. Tizzoni. Arch. Ital. de Biol. T. 4, 1883, pag. 303.
Grigorescu. Arch. de Physiol. norm. et pathol. T. 23, 1891, pag. 561.
H. Grossenbacher. Biochem. Zeitschr. Bd. 17, 1909, pag. 78.
M. Grünberg. Diss. Dorpat, 1891.
M. Gurwitsch. Diss. Dorpat, 1893.

H. J. Hamburger. Osmot. Druck und Jonenlehre, Wiesbaden, 1902.
Hartman en Vaquez. C. R. Soc. de Biol. 1897.
G. Heaton. Brit. med. Journ. 1899, I, pag. 475.
R. Heinz. Virch. Arch. Bd. 168, 1902, pag. 485.
K. Helly. Ziegl. Beitr. Bd. 34. 1903 en Ergebn. der Anat. u. Entwgesch. Bd. 12, 1903, pag. 207.

Herzen. Pflüg. Arch. Bd. 30, pag. 295.
H. Hirschfeld. Virch. Arch. Bd. 149, 1897, pag. 22.
H. Hirschfeld (♀). Fol. haemat. Bd. 9, Arch. 1910, pag. 534.
Hirt. Diss. Leipzig, 1855, gecit. n. Vulpius.

S. Itami. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 60, 1909, pag. 76.
S. Itami en J. Pratt. Biochem. Zeitschr. Bd. 18, 1909, pag. 302.

Jakuschewitsch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47, 1904, pag. 407.
Jakuschewsky. Refer. in fol. haemat. Bd. 2, 1905, pag. 21.
M. W. Janowsky. Klin. Wochenschr. (St. Petersburg) 1887 en 1888, gecit. n. Lang.
G. Jawein. Virch. Arch. Bd. 161, 1900, pag. 461.
M. Jordan. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 11, 1903, pag. 407.

J. Kiss. Dass period. System der Elem. u. d. Giftwirk. 1909.
C. Klieneberger en W. Carl. Zentralbl. f. inn. Med. 1910, no. 24 en 25.
N. S. Koroboff. Arch. d. Scienc. biol. T. 7, 1899, pag. 387.
S. D. Kostjurin. 3e congres v. Russ. artsen te Petersburg, Jan. 1889, gecit. n. Grünberg.
O. Kurpjuweit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 80, 1904, pag. 168.
M. G. Kurloff. Wratsch, 1889, gecit. n. Grünberg.

Landois. Eulenburg's Realencycl. 2e druk, Bd. 3, Blut.
G. Lang. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, 1902, pag. 153.
L. Lapicque. C. R. Soc. de Biol. T. 54, 1902, pag. 949.
J. Laudenbach. Arch. de Physiol. 1896. pag. 693 en 724 en 1897, pag. 200, 385 en 398.
Laveran. Refer. in Virch. Jahresber. 1897, Bd. 1, pag. 335.
Lehmann. Physiol. Chem. Bd. 2, 1853, gecit. n. Gurwitsch.
T. Lewis. Journ. of Anat. a. Physiol. V. 38, 1904, pag. 144 en 312.
v. Limbeck. Zentralbl. f. inn. Med. 1896, pag. 833.
J. Lockhart Gibson. Journ. of Anat. a. Physiol. V. 20, 1886, pag. 100, 324, 456 en 674.
E. S. London. Arch. d. Scienc. biol. T. 8, 1901, pag. 285 en 327.
Lusanna. Ann. univers. di medic. 4, 1868, gecit. n. Mosler.

Lüdke. Münch. med. Wochenschr. 1909, pag. 1469 en 1539.
L. Lyon—Caen. La Tension superficielle etc., Paris, Steinheil, 1910.
F. P. Mall. Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. Bd. 2, 1900, pag. 1.
E. Meyer en A. Heineke. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88, 1907. pag. 435.
E. Meyer. Münch. med. Wochensch. 1908, pag. 1161.
E. Meyer en E. Emmerich. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, 1909, pag. 287.
M. von Middendorff. Diss. Dorpat, 1888.
P. Morawitz en E. Rehn. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1907, pag. 25 en 109.
P. Morawitz en J. Pratt. Münch. med. Wochenschr. 1908, pag. 1817.
Morris. John Hopkins hosp. Bull. V. 18, 1907, gecit. n. Osler en Mc. Crae, V. IV, pag. 736.
F. Mosler. Die Pathologie und Therapie der Leukaemie, Berlin, 1872.

M. Neisser en F. Wechsberg. Münch. med. Wochenschr. 1901, pag. 697.
E. Neumann. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3, 1881, pag. 411.
J. Nicolas en Dumoulin. C. R. Soc. de Biol, T. 56. 1904, I, pag. 1075 en II, pag. 105.
J. Nicolas en Ch. Cot. C. R. Soc. de Biol. T 57, 1905, pag. 697.
W. Noetzel. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 48, 1906, pag. 309.

N. Ouskow en A. Sélinow. Arch. d. Scienc. biol. T. 5 1897, pag. 1.

D. N. Paton, G. L. Gulland en J. S. Fowler. Journ. of Physiol. V. 29, 1903, pag. 411.
D. N. Paton en A. Goodall. Journ. of Physiol. V. 28, 1902, pag. 83.
N. C. Paulesco. Journ. de Physiol. et Pathol. géner. T. 8, 1906, pag. 22.
C. A. Pekelharing. Voordrachten over weefselleer, 1905.
R. Pfeiffer en Marx. Zeitschr f. Hyg. Bd. 27, 1898, pag. 272.
Pianese. Lo Sperimentale, ann. 57, 1903, gecit. n. Azzurrini en Massart.
H. Piltz. Diss. Giessen, 1910, refer. in Stoffwechs. krankh.
Pitts en Ballance. Lancet, 1896, I, pag. 484.
Popoff. Diss. 1892, gecit. n. Vulpius.
Pouchet. Gaz. méd. de Paris, 1878, pag. 316.
Proskouriakow. Diss. St. Petersburg, 1895, gecit. n. Koroboff.

O. Prym. Pflüg. Arch. Bd. 104, 1904. pag. 433 en Bd. 107, 1905, pag. 599.
A. Pugliese. Arch. Ital. de Biol. T. 33, 1900, pag. 359 en T. 38, 1902, pag. 257.
A. Pugliese en T. Luzzatti. Arch. Ital. de Biol. T. 33, 1900, pag. 349.

Racoviceano. Soc. de Chir. de Bukarest, 1901, gecit. n. Jordan.
D. Rath. Zentralbl. f. Bakter. 1e Abth. Bd. 25, 1899, pag. 549.
P. Reckzeh. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. 1904, pag. 165.
De Renzi. Il Morgagni, 1890, gecit. n. Azzurrini en Massart.
P. Ribierre. Fol. haemat. Bd. 2, 1905, pag. 153.
J. Richter. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 60, 1902, pag. 469.
O. Riegner. Berl. klin. Wochenschr. 1893, pag. 177.
E. Rist en L. Ribadeau—Dumas. C. R. Soc. de Biol. 1904, I. pag. 445.
F. Rosenthal. Fol. haemat. Bd. 10, Arch., 1910, pag. 252.
Roy. Journ. of Physiol. V. 3. 1881, pag. 203.
Russell Burton—Opitz. Pflüg. Arch. Bd. 129, 1909, pag. 189.
D. Rywosch. Pflüg. Arch. Bd. 116, 1907, pag. 229.

J. Sattler. Fol. haemat. Bd. 9, Arch. 1910, pag. 216.
Savor. Zentralbl. f. Gynaek. 1898, no. 48, gecit. n. Jordan.
Schaefer. Journ. of Physiol. V. 11, 1890, gecit. n. Bain.
Schiff. Ges. Beitr. z. Physiol. Bd. 4, 1862, gecit. n. Prym.
Schwarz. Wien. klin. Wochenschr. 1900, gecit. n. Jordan.
Simon en Hegar. Die Exstirpation der Milz am Menschen etc. Giessen, 1857, gecit. n. Vulpius.
C. Staübli. Ueber Eosinophilie, Volkmann's Vorträge, inn. Med. n0 169, 1909.
H. Strauss. Diss. Straatsburg 1908.
Swaen en Tarchanoff. Arch. de Physiol. 1875, gecit. n. Emelianow.

T. W. Tallqvist en G. A. v. Willebrand. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 10, 1900, pag. 37.
Tarassewitsch. Diss. Odessa, 1902, gecit. n. Jakuschewitsch.
A. Tauber. Virch. Arch. Bd. 96, 1884, pag. 29.
A. Tedeschi. Ziegl. Beitr. Bd. 24, 1898, pag. 544.
Tiedemann. Zeitschr. f. Physiol. Bd. 5, 1833, gecit. n. Tauber.

G. Tizzoni. Arch. Ital. de Biol. T. I, 1882, pag 22 en 129, T. 3, 1883, pag. 225 en T. 4, 1883, pag. 306.
Ughetti en Mattei. Arch. per le Scienz. med. 1885, gecit. n. Vulpius.

J. Vanverts. Thése de Paris, 1897.
Vaquez. C. R. Soc. de Biol. 1897, IV, pag. 557.
Vaquez en Ribierre. C. R. Soc. de Biol. 1902, pag. 1074 en 1904, I, pag. 565.
S. Vincent en H. Spencer Harrison. Journ. of Anat. a. Physiol. V. 31, 1897, pag. 176.
A. N. Vitzou. C. R. Soc. de Biol. 1894, pag. 207.
O. Vulpius. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 11, 1894, pag. 633.

Fr. Weidenreich. Arch. f. Mikrosk. Anat. Bd. 58, 1901, pag. 247.
K. Winogradow. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1882, Pag, 900.
Wlaeff. C. R. Soc. de Biol. T. 54, 1902, pag. 1221.

Zesas. Arch f. klin. Chir. Bd. 28, 1883, pag. 157 en 815.
R. Zimmermann. Biochem. Zeitschr. Bd. 17, 1909, pag. 207.

Verder nog de desbetreffende hoofdstukken uit de grootere klinische (Nothnagel, Ebstein en Schwalbe, Osler en Mc. Crae, Traité de médecine,) en haematologische (Grawitz, Naegeli, Türk) handboeken.